



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Sobre a relação entre Privação de Sono e Obesidade em crianças e adolescentes: revisão crítica da evidência clínica

Cindy Myriam Bragança Boukhris

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor António Atalaia

Covilhã, Maio de 2012

Dedicatória

Ao meu Avô Horácio Augusto que partiu durante a realização deste trabalho, mas para qual este momento seria sem dúvida um motivo de enorme orgulho.

Aos meus pais, Pierre Boukhris e Dalila Bragança por terem dedicado as suas vidas ao meu bem-estar e por terem dado a oportunidade de realizar o meu sonho de me tornar Médica.

Ao meu irmão Stéphane Boukhris, pelas adversidades que a vida colocou no seu caminho e pelo desejo que fomentou em mim desde criança de ser uma boa profissional de saúde.

Ao Dr António Atalaia por ter aceitado este desafio, pelo apoio e dedicação, permitindo a realização deste trabalho nas melhores condições.

Resumo

Introdução: A obesidade tornou-se uma epidemia a nível mundial em todas as faixas etárias. A sua prevalência e severidade em crianças e adolescentes relacionam-se com o aumento da morbilidade associada e a sua prevenção constitui uma medida urgente na maioria dos países desenvolvidos. É uma doença multifatorial que resulta da interação entre fatores metabólicos, genéticos, hormonais, comportamentais, ambientais e culturais.

É portanto muito importante identificar fatores de risco que possam ser modificados para impedir a progressão constante de obesidade. A prática de exercício físico e a adequada nutrição têm sido amplamente utilizadas neste sentido mas existem evidências recentes que apontam para o possível papel dos hábitos do sono.

O sono tem um papel importante no crescimento, maturação, balanço energético, apetite e saúde das crianças e adolescentes através da regulação da libertação de hormonas. Vários mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar a relação entre privação de sono e a obesidade e dentro deles destacam-se os papéis da leptina, grelina, insulina, cortisol e hormona de crescimento. Estas mudanças hormonais podem afetar o balanço energético e favorecer o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade.

A associação entre privação de sono e obesidade tornou-se um tema muito atual e de grande interesse porque estes estão em constante aumento em populações de crianças e adolescentes dos países desenvolvidos, principalmente nos Estados Unidos de América, e alguns países em desenvolvimento. A evidência favorecendo relações de causalidade irá ser discutida neste trabalho.

Objetivos: Existe uma evidência substancial da associação entre privação de sono e obesidade. O objetivo principal desta revisão consiste por um lado numa avaliação da obesidade atual e dos problemas que por ela decorrem, e por outro lado numa avaliação dos problemas relacionados com o aparecimento de privação de sono em crianças e adolescentes. Numa fase posterior, será analisada a relação entre estes dois distúrbios

Métodos: Para realizar esta revisão bibliográfica, foi feita uma vasta pesquisa de artigos científicos através de várias bases de dados como o Pubmed, B-on ou Uptodate, entre o mês de outubro de 2011 e o mês de Maio de 2012.

As palavras-chave utilizadas foram: “childhood obesity”, “sleep deprivation”, “short sleep duration”, “leptin” e “ghrelin”. A pesquisa envolveu artigos e publicações científicas nacionais e internacionais como artigos de revisão, ensaios clínicos e estudos observacionais que foram selecionados em função da relevância para o tema proposto, sendo excluídos os ensaios sem grupos de controlo.

Palavras-chave

Childhood obesity, sleep deprivation, short sleep duration, leptin, ghrelin.

Abstract

Introduction: Obesity has become a worldwide problem which affects all age groups. Its prevalence and severity (in children and adolescents) are related to increased morbidity, and its prevention is an urgent issue in most developed countries. Obesity is a multifactorial disease which results from the interaction between metabolic, genetic, hormonal, behavioral, environmental and cultural factors. It is very important to identify risk factors that can be modified, to prevent the progression of obesity. Physical exercise and proper nutrition are most commonly used but there are recent evidences pointing to the possible role of sleep habits. Sleep plays an important role in growth, maturation, energy balance, appetite and health of children and adolescents, by the regulation of hormonal release. Several biological mechanisms have been proposed to explain the association between sleep deprivation and obesity, and in them we highlight the roles of leptin, ghrelin, insulin, cortisol, and growth hormone. These hormonal changes can affect the energy balance and lead to the development of overweight and obesity. The association between sleep deprivation and obesity has become a very current topic of great interest because these are constantly increasing in populations of children and adolescents in developed countries (mainly in the United States of America), and in some developing countries. The evidence of the causal relationship will be discussed in this work.

Objective: There is a substantial evidence of an association between sleep deprivation and obesity. The aim of this review is, in one hand, to try to make an assessment of the current obesity and the problems that arise from it, and secondly, to try to assess the problems associated with the onset of sleep deprivation in children and adolescents. Finally, we will analyze the relationship between these two disorders.

Methods: This review was made by an extensive search of scientific articles, through electronic databases such as Pubmed, B-on or UpToDate, between October 2011 and May 2012. The keywords used were “childhood obesity”, “sleep deprivation”, “short sleep duration”, “leptin” e “ghrelin”. The research involved scientific publications, review articles, clinical trials and observational studies, which were selected based on their relevance, excluding trials without control groups.

Keywords

Childhood obesity, sleep deprivation, short sleep duration, leptin, ghrelin.

Índice

Dedicatória	ii
Resumo	iii
Palavras-chave	iv
Abstract	v
Keywords	vi
Índice	vii
Lista de figuras.....	ix
Lista de tabelas.....	x
Lista de acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Privação de sono em crianças e adolescentes.....	2
Definição de sono	2
Estrutura do sono.....	2
Epidemiologia da privação de sono em crianças e adolescentes.....	3
Fatores extrínsecos de má qualidade de sono.....	5
Etiologia da privação de sono em crianças e adolescentes	6
Complicações associadas à privação de sono	8
Obesidade em crianças e adolescentes	11
Definição	11
Epidemiologia.....	11
Obesidade: Perspetiva histórica	13
Diagnóstico de obesidade infantil	13
Etiologia da obesidade infantil	14
Diagnóstico diferencial	15
Carências alimentares associadas à obesidade	16
Comorbilidades	17
Tratamento.....	23
Associação entre a privação de sono e a obesidade.....	25
Papel da leptina.....	25
Papel da grelina	28

Outras influências.....	30
Adenosina.....	30
GH.....	31
Cortisol	31
Glicose	31
Evidências metabólicas a favor da relação.....	33
Papel da resposta inflamatória	41
Tratamento da obesidade com medidas preventivas relacionadas com o sono.....	43
Conclusão	45
Bibliografia	47

Lista de figuras

Figura 1- Duração de sono em adolescentes dos Estados Unidos de América	4
Figura 2- Evolução da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes dos Estados Unidos de América entre 1971 e 2004	12
Figura 3- Mecanismos e fatores determinantes das complicações metabólicas associadas à obesidade	19
Figura 4- Complicações associadas à obesidade infantil	22
Figura 5- Associação entre a duração de sono e os níveis séricos de leptina	26
Figura 6- Modelo simplificado da influência da leptina	27
Figura 7- Associação entre a duração de sono e os níveis séricos de Grelina	29
Figura 8- Mecanismo pelo qual a privação de sono pode levar a obesidade	32
Figura 9- Relação entre privação de sono e risco de obesidade. Comparação de diferentes estudos	37
Figura 10- Efeitos da duração de sono nos níveis de leptina, grelina, sensação de fome (“hunger”) e apetite	39

Lista de tabelas

Tabela 1-Classificação das categorias de duração de sono e das durações de sono recomendadas.....	4
Tabela 2-Atividades praticadas à noite pelos adolescentes	7
Tabela 3-Estudos epidemiológicos sobre a privação de sono e diabetes mellitus	18
Tabela 4- Descrição dos principais achados de estudos sobre a relação entre privação de sono e obesidade.	35
Tabela 5- Apetite para diferentes alimentos após 2 dias de diminuição ou extensão dos periodos de sono	40

Lista de acrónimos

EEG	Eletroencefalografia
EOG	Electro-oculografia
EMG	Eletromiografia
OMS	Organização Mundial da Saúde
EUA	Estados Unidos de América
IMC	Índice de massa corporal
TSH	Tirotrófina
T4	Tiroxina
IOM	Institute of Medicine
IMT	Índice de espessura da íntima-média da artéria carótida
SAOS	Síndrome de apneia obstrutiva do sono
ROS	Reactive oxygen species
ELISA	Radioimunoanálise específica ou por ensaio imunoenzimático
TNF α	Fator de necrose tumoral
GH	Hormona de crescimento
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
ATP	Adenosina trifosfato
PET	Tomografia por emissão de positrões
PCR	Proteína C reativa
IL	Interleucina
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade

Introdução

O sono constitui uma função biológica essencial a todos os indivíduos (1), mas as sociedades modernas são cada vez mais afetadas pela privação de sono (2). A qualidade do sono pode ser alterada por diversos fatores (extrínsecos e intrínsecos) e a sua alteração têm repercussões negativas na saúde dos indivíduos de todas as faixas etárias. As crianças e os adolescentes são cada vez mais frequentemente afetados pela privação de sono, e os estilos de vida modernos têm tendência a piorar este problema (3). O uso de bebidas com cafeína (4) e de tecnologias modernas (3) são muitas vezes apontados para tentar explicar o aumento cada vez mais dramático da privação de sono nos estágios mais precoces da vida dos indivíduos. A privação de sono tem efeitos negativos imediatos na saúde, nomeadamente sobre a cognição, o processamento da memória (1) e provoca fadiga e sonolência diurna (5). A longo prazo, também conduz a alterações fisiológicas, metabólicas e pró-inflamatórias (1).

A prevalência de obesidade tem vindo a aumentar, principalmente nos últimos quarenta anos e tornou-se portanto um importante problema de saúde pública (2). As crianças e os adolescentes são particularmente afetados (6) e o sedentarismo, a alimentação desadequada e a falta de exercício físico são as causas mais frequentemente apontadas (7). Numerosos distúrbios e doenças estão associados ao desenvolvimento de obesidade como por exemplo, a dislipidémia, a insulinoresistência, a diabetes mellitus (5), ou ainda carências alimentares (8).

A privação de sono e o excesso de peso são condições que podem afetar as crianças e os adolescentes separadamente, mas também acontecem muito frequentemente ao mesmo tempo. Tanto a obesidade como a privação de sono devem ser consideradas problemas do âmbito da saúde pública.

Em primeiro lugar, será feita uma avaliação da obesidade e dos problemas que por ela decorrem, e em segundo lugar serão analisados os problemas decorrentes da privação de sono. Por fim, este trabalho tentará analisar a possível relação entre a privação de sono e a obesidade em crianças e adolescentes, e explicar os mecanismos através dos quais a privação de sono conduz ao aparecimento de obesidade.

Privação de sono em crianças e adolescentes

Definição de sono

O sono como processo biológico é uma necessidade fisiológica essencial para assegurar a sobrevivência dos indivíduos (2). É necessário para todos os seres humanos, sem distinção de idade, de sexo ou de origem étnica (1) e ocupa cerca de um terço da vida de uma pessoa, sendo extremamente necessário de forma periódica para que possam ser restauradas as capacidades físicas e mentais (9).

O desenvolvimento cerebral, o processamento da memória, a capacidade de aprendizagem e a renovação celular constituem as funções do sono mais importantes (1), e o sono tem um papel fundamental no desenvolvimento cognitivo e comportamental nos estágios mais precoces da vida (10).

A dificuldade em definir o sono reside no seu carácter multifatorial e apesar de a literatura ser cada vez mais extensa, sabe-se hoje em dia relativamente pouco acerca da fisiologia do sono ou do leque de todas as suas funções (1). O sono caracterizado como suficiente corresponde à quantidade necessária para permitir completar de forma eficiente as atividades da vida diária (10). Mas subsistem várias interrogações acerca da quantidade de sono necessária durante o desenvolvimento das crianças (11).

Estrutura do sono

A estrutura fisiológica do sono é quantificada através de diversos parâmetros como o tempo necessário para adormecer, a duração do sono, o tempo passado em cada estadio do sono, o número de vezes em que ocorrem mudanças de estadios ou em que a pessoa acorda, e ainda a arquitetura de sono (9).

O sono não se apresenta como estado único mas sim como uma sucessão de estados. Uma forte redução da sua duração pode conduzir a distúrbios mais ou menos marcados, dentro dos quais o mais imediato reside na diminuição dos níveis de vigília diurna, fadiga, impacto na eficiência das tarefas diurnas e possível ocorrência de acidentes (9).

O estudo qualitativo e quantitativo do sono obtém-se por recurso ao registo poligráfico de sono noturno. Este compreende diversas medidas fisiológicas nomeadamente, a atividade elétrica cerebral (por Eletroencefalografia (EEG)), a atividade oculomotora (por Eletro-oculografia (EOG)), a atividade muscular (por Eletromiografia (EMG)), medidas de fisiologia cardiorrespiratória como a frequência cardíaca e a frequência respiratória, e outras. Complementarmente podem ser utilizadas medidas subjetivas através da utilização de questionários apropriados que permitem comparação com os registos fisiológicos adicionando um resultado originado pelo paciente que adicione informação já existente (“self-reported outcomes”) (9).

A duração habitual de sono varia em geral de indivíduo para indivíduo e é dificilmente quantificável pelo sujeito devido a diferenças entre o período de sono propriamente dito, o tempo de repouso na cama (“time in bed”) e a perceção de cada pessoa. Persistem então numerosas incompreensões acerca da definição e função do sono e da vigília, assim como da quantidade considerada adequada e necessária para se alcançar um sono dito “reparador” (1).

Epidemiologia da privação de sono em crianças e adolescentes

Nos últimos quarenta anos, observou-se uma diminuição global do número de horas de sono e chegou atualmente a um valor inferior a sete horas por pessoa por noite (1). Um terço da população adulta refere dormir menos de seis horas por noite, o que leva muitos a pensar que vivemos em sociedades “privadas de sono” (12). O mesmo fenómeno tem sido observado nos hábitos de sono das crianças e adolescentes e estima-se que a prevalência de privação de sono seja de 21 a 75% nestas faixas etárias (13). Na população americana, a duração de sono sofreu uma diminuição de uma a duas horas por noite nas últimas quatro décadas e observou-se uma duplicação do número

de adolescentes que dormem menos de sete horas por noite (14), apesar da evidência que os adolescentes têm necessidades de sono superiores à dos adultos (15).

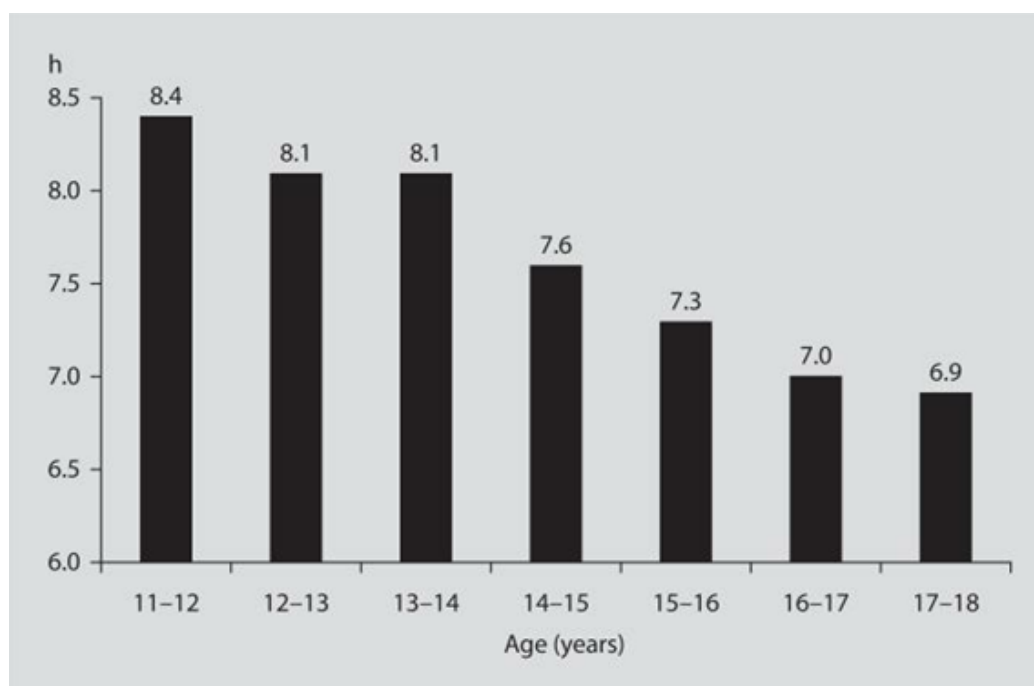


Figura 1- Duração de sono em adolescentes dos Estados Unidos de América (16).

Tabela 1-Classificação das categorias de duração de sono e das durações de sono recomendadas (17).

Age group (years)	Recommended sleep duration hours (ref.)	Sleep duration category (hours) ^a		
		Shortest	Much shorter	Shorter
<5	≥11 (24,34)	<9	9-10	10-11
5-10	≥10 (18,43,44)	<8	8-9	9-10
≥10	≥9 (40,42,45,46)	<7	7-8	8-9

A privação de sono pode afetar qualquer tipo de pessoa, mas recentes estudos demonstram que níveis socioeconómicos mais baixos e hábitos pouco saudáveis (como o tabagismo, a ingestão de bebidas alcoólicas ou a falta de exercício físico) aumentam a sua prevalência (18). Existem evidências de diminuição do bem-estar e da qualidade de vida de jovens adultos causada por fraca qualidade e redução quantitativa do sono (15).

Fatores extrínsecos de má qualidade de sono

O tempo total de sono pode ser reduzido por três causas distintas da sua arquitetura: aumento da latência do sono (insónia inicial), aumento de despertares noturnos (insónia intermédia) ou ainda acordar precoce (insónia terminal). O sono como estado de repouso relativamente frágil pode ser interrompido por fatores intrínsecos ou extrínsecos. Dentro dos últimos os ruídos externos constituem uma causa importante. Dada a prevalência elevada de ruído nas sociedades modernas, quer de dia, quer de noite, este fator deve ser encarado como um problema de saúde pública particularmente quando se trata de uma exposição prolongada, conduzindo a privação crónica de sono (9). Foi demonstrado que ruídos intermitentes com uma intensidade máxima de 45 dB ou mais podem aumentar o tempo necessário para adormecer de alguns minutos até cerca de vinte minutos (19). O ruído necessário para provocar o despertar pode ter intensidade e duração variáveis e também depende de alguns fatores como o estadio do sono em que a pessoa se encontra. Assim, o limiar de despertar (ou a intensidade sonora que o provoca) é muito mais elevado nos estadios de sono com ondas lentas (estadios 3 e 4, denominados “sono lento profundo”) em comparação com os estadios 1 e 2. Quando surge ruído, podem ocorrer mudanças imediatas na estrutura do sono, nomeadamente mudanças de estadios, mas tais modificações não são percebidas pelo indivíduo e são necessários registos poligráficos para que possam ser evidenciadas. Desta forma, a instabilidade do sono provocada pelo ruído leva a fragmentação e diminuição da qualidade do sono (20).

Etiologia da privação de sono em crianças e adolescentes

Variados parâmetros têm sido apontados para explicar o facto das nossas sociedades modernas serem cada vez mais afetadas pela privação de sono. Assim, na origem da privação de sono, muito consideram a invenção e a introdução das lâmpadas elétricas como fator determinante na mudança de estilos de vida em função dos ciclos circadianos. O aumento da duração dos dias de trabalho, o trabalho por turnos e o trabalho noturno justificam as tendências cada vez mais noturnas das sociedades modernas (21). Em relação os estilos de vida dos adolescentes, os padrões de sono irregulares são favorecidos pelo horário precoce de início das aulas em conjugação com uma tendência verificada para uma forma adquirida de atraso de fase, a qual é reforçada pelas exigências académicas e pelas solicitações lúdicas (22). O avanço das novas tecnologias, nomeadamente a preponderância da Televisão e da Internet são consequentemente fatores que tendem a explicar a diminuição global da quantidade e da qualidade do sono (3).

Compreensivelmente, os adolescentes são cada vez dependentes das tecnologias nas suas conexões com o mundo que os rodeia. Quase todos os adolescentes possuem pelo menos um item eletrónico no seu quarto, como televisão, computador, telemóvel ou leitor de música. Em média, crianças que dão entrada no sexto-ano de escolaridade possuem mais de dois itens eletrónicos, enquanto adolescentes que frequentam o decimo-segundo ano possuem aproximadamente quatro. O uso excessivo de novas tecnologias pode ser considerado como um fator que contribui a diminuição da duração de sono (23). O uso de tecnologias associado ao horário precoce das aulas resulta então no encurtamento do período de sono (24). Além disso, o brilho e a claridade dos diferentes monitores interferem potencialmente com a libertação de melatonina que só ocorre em condições de escuridão e pode assim causar alterações no ciclo de sono-vigília (25).

Tabela 2- Atividades praticadas à noite pelos adolescentes (23)

Task	% of Subjects Engaged in Activity After 9 PM	Hours Spent With Activity, Median (Range)
Watching television	82	1.5 (1.0–8.0)
Text messaging	34	1.0 (0.05–12.0)
Talking on telephone	44	1.0 (0.2–6.0)
Online computer use	55	1.0 (1.0–4.0)
Computer games	24	1.0 (0.5–2.0)
DVD/video watching	36	2.0 (1.0–5.0)
Listening to MP3 player	42	1.0 (0.2–6.0)
Completing homework	57	1.0 (0.2–6.0)
Other	18	1.0 (0.5–4.0)

O impacto do uso de bebidas com elevado grau de cafeína na duração de sono tem sido pouco estudado (23). Foi realizado um estudo transversal em 1998 com cerca de 4000 adolescentes participantes para examinar o efeito do uso de bebidas com cafeína (como o café ou bebidas gaseificadas com cafeína) no sono dos adolescentes e foi observada uma duplicação do risco de sofrer de distúrbios do sono em adolescentes habituados a beber este tipo de bebidas (26).

A cafeína funciona como antagonista dos recetores de metilxantina e adenosina e é considerada a substância psicoativa mais consumida a nível mundial (4). O sono humano mostrou ser sensível aos efeitos da cafeína e a sua ingestão ao final da tarde ou à noite mostrou prolongar o período de latência do sono e diminuir a eficiência e a duração do sono (27). A adenosina pode ser considerada um regulador fisiológico do sono e o aumento da sua concentração condiciona maior duração e profundidade do sono, interferindo na sua regulação homeostática (23). Supõe-se que a acumulação de adenosina proporcional à duração do período de vigília possa aumentar a sonolência e condicionar aumento da atividade lenta (delta) no período de sono seguinte. Verifica-se ainda que os seus níveis diminuem durante o sono (28). Existem 4 subtipos de proteínas G acopladas aos recetores de adenosina (A1, A2A, A2B e A3) que atuam como mediadores celulares dos seus efeitos (29). A cafeína em doses baixas (como antagonista dos recetores de adenosina) liga-se preferencialmente aos recetores A2A e em doses mais elevadas atua nos recetores A1 do cérebro. Os adolescentes que consomem muitas bebidas com cafeína aumentam o seu risco de sonolência

diurna em 70% assim e a dificuldade em adormecer em 20% em comparação com os adolescentes que não têm por hábito o consumo de tais bebidas. Calamaro e colaboradores observaram que 43% dos sujeitos que consomem grandes quantidades de bebidas com cafeína referem sentir fadiga ao conduzir e 7.1% (1 em 14 condutores) referem já ter adormecido ao conduzir (23). Torna-se então uma grande preocupação já que os acidentes de veículos motorizados são a principal causa de lesões traumáticas, incapacidade e morte em jovens dos Estados Unidos de América, e representam 2 em cada 5 mortes entre os adolescentes entre os quinze e os dezanove anos de idade (30).

Complicações associadas à privação de sono

A privação de sono em crianças em idade pré-escolar e até à adolescência está associada a distúrbios do humor, exacerbações da asma e obesidade (31).

Os défices observados na privação parcial de sono ao longo de poucos dias equivalem aos observados após uma a três noites de privação total de sono. Desta forma, é um problema fulcral de saúde pública e é urgente tentar modificar esses padrões (1).

A privação de sono tem variadas repercussões na saúde afetando a maioria de órgãos e sistemas (1). Os efeitos sobre a cognição podem ser imediatos, pelo que estes pacientes experimentam problemas de atenção e concentração ou ainda compromisso de memória (1). Está demonstrado que a privação de sono provoca sonolência diurna em crianças e adolescentes (32). Contudo, as manifestações da privação de sono são variáveis, desde os sinais clássicos (como o bocejar ou a sonolência diurna) até manifestações comportamentais (33), como hiperatividade, irritabilidade, baixo limiar para a frustração e diminuição da atenção (10).

A sonolência diurna e sensação aumentada de fadiga acompanham o quotidiano das pessoas em privação crónica, o que contribui também para a diminuição do rendimento laboral. Observam-se ainda sintomas depressivos, défice neurocognitivo, dificuldade de aprendizagem e de processamento da informação (5). Foram efetuados vários testes e análises em adultos mas existem poucos estudos que tenham investigado os diferentes graus de privação de sono em crianças (11).

Touchette e colaboradores realizaram um estudo com cerca de 2000 famílias participantes e observaram anualmente crianças com cinco meses de idade até completarem seis anos de idade. Os resultados indicaram que uma diminuição, mesmo modesta mas crônica, da quantidade de sono pode estar associada à diminuição da maturação cognitiva à entrada na escola. A diminuição da quantidade de sono multiplica por 3.1 o risco de baixo rendimento nos testes de escrita e vocabulário realizados na escola. Estes dados sugerem que a aquisição da linguagem e a consolidação de novas palavras na memória podem ser seriamente afetadas pela privação crônica de sono ao longo da infância. No grupo de crianças com maior privação de sono também foram observados fracos resultados na avaliação de funções visuoespaciais e motoras; no entanto, nenhuma associação foi encontrada entre privação de sono e falta de atenção. Estes achados permitem especular sobre a existência de um período crítico no desenvolvimento cognitivo que possa ser prejudicado pela privação de sono e que este período crítico ocorre nos primeiros estágios da infância onde a privação de sono é particularmente prejudicial para vários aspectos do desenvolvimento, mesmo que a duração de sono normalize no futuro (11). Sadeh e colaboradores mostraram que a extensão do período de sono por uma hora por noite durante três noites consecutivas melhora os resultados nos testes de memória e de reação (34). Estes resultados enfatizam a importância de dar a oportunidade às crianças de dormir pelo menos 10 horas todas as noites ao longo de toda a infância, e particularmente antes dos 3.5 anos (11).

A privação de sono tem sido associada a diversas alterações fisiológicas, incluindo aumento dos níveis de cortisol, aumento dos níveis de grelina, diminuição dos níveis de leptina assim como aumento de marcadores inflamatórios e pró-inflamatórios (1).

A privação de sono em crianças aumenta a proporção de sono calmo (“quiet sleep”) durante o período de sono subsequente, e pode facilitar apneias, em particular eventos obstrutivos, durante o sono (35).

Thomas e colaboradores estudaram os efeitos da privação de sono em crianças saudáveis entre os dois e os três meses de idade (quinze crianças dentro das quais oito do sexo feminino e sete do sexo masculino), em relação aos estágios do sono, períodos de apneia e resposta ventilatória à hipoxia. Nenhuma criança tinha antecedentes de distúrbios do foro respiratório ou neurológico. As crianças foram então observadas ao longo de duas noites consecutivas: uma noite

em que foram encorajados a seguir os seus padrões normais de sono e na outra noite foram privadas de sono através de jogos e de estimulação tátil. Durante o sono foi realizado registro poligráfico de sono noturno. Nas noites em que as crianças foram impedidas de adormecer naturalmente, os registos iniciaram em média 150 minutos mais tarde. Os resultados mostraram que o seguimento de um curto período de privação de sono em crianças de dois a três meses provoca um aumento do sono calmo na noite subsequente. Os padrões respiratórios foram alterados de forma significativa, com aumento do tempo expiratório e diminuição do tempo inspiratório (o que sugere uma alteração no controlo respiratório). Não se constatarem alterações significativas em termos de eventos obstrutivos. Em relação a despertares espontâneos e movimentos corporais, foram observadas muitas variações entre as diferentes crianças, mas não foram observadas diferenças substanciais entre as duas condições (noite normal e noite com privação de sono) (36). Como foi dito anteriormente as crianças foram impedidas de adormecer durante o maior tempo possível nas noites de privação de sono, mas somente através de jogos e estimulação tátil, e adormeceram em média 150 minutos depois da hora habitual. Foi observado um aumento da proporção de sono calmo (“quiet sleep”) o que suporta a ideia que as crianças estavam num estado de privação de sono significativo. Isto sugere então que o sono dito calmo consiste numa medida reparadora após a privação de sono (37).

Obesidade em crianças e adolescentes

Definição de obesidade

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a Obesidade como uma doença em que o excesso de gordura corporal acumulada atinge graus capazes de afetar a saúde. Nos últimos trinta anos e em todo o Mundo observou-se um aumento notório da sua prevalência, o que leva muitos a considerar a doença como epidemia global do século XXI (38).

Epidemiologia da obesidade

Nos Estados Unidos de América (EUA) observou-se um pico na década de 1980 (6) assim como na maioria dos países onde existem dados disponíveis (39). Mas na sua globalidade, as evidências sugerem que o aumento da prevalência tenha iniciado há mais de cem anos (40). Verifica-se ainda que este aumento se encontra em todas as faixas etárias, raças, géneros e estado socioeconómico (7).

Em crianças com idades entre os seis e os onze anos de idade, a prevalência de obesidade foi multiplicada por quatro desde a década de 1980 (41). Os dados mais recentes do “Center for Disease Control and Prevention” indicam que 11.3% das crianças e adolescentes entre os dois e os dezanove anos de idade têm um IMC superior ou igual ao percentil 97, 16.3% estão acima do percentil 95 e 31.9% estão acima do percentil 85 (6).

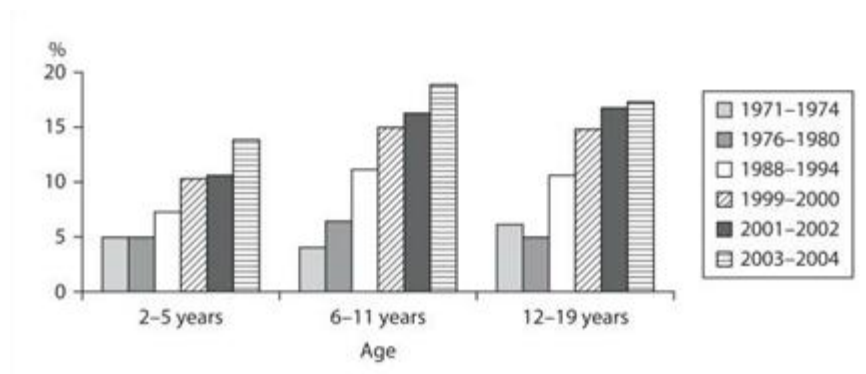


Figura 2- Evolução da prevalência da obesidade em crianças e adolescentes dos Estados Unidos de América entre 1971 e 2004 (16)

Dentro das causas apontadas, as duas principais são a inatividade física ou sedentarismo e uma alimentação desadequada em termos de ingestão calórica (7).

O excesso de peso em crianças e adolescentes aumenta a probabilidade de permanecer neste estado ponderal na idade adulta. Um estudo longitudinal realizado entre 1929 e 1960 por Guo e colaboradores comparou o índice de massa corporal (IMC) de crianças entre um e dezoito anos com o IMC aos trinta e cinco anos de idade. Os resultados demonstraram que o IMC aos treze anos e sobretudo aos dezoito anos são bons preditores do IMC aos 35 anos (42). Outro estudo realizado em 1987 com 164 sujeitos chegou à mesma conclusão. As medições de IMC nestes indivíduos foram efetuadas entre o primeiro mês de vida e os vinte e um anos de idade: 41% dos indivíduos de peso normal com um ano de idade continuam nesta categoria aos vinte e um anos e 41% das crianças com excesso de peso com um ano de idade também permanecem nesta categoria (43).

Foi recentemente demonstrado que a obesidade conduz a uma diminuição de sete anos de esperança de vida até aos quarenta anos de idade (44). Por esta razão, a obesidade em crianças e adolescentes tem que ser vista como grande preocupação a nível de saúde pública.

Obesidade: Perspetiva histórica

Os avanços da agricultura, iniciados há cerca de 14 000 anos, asseguraram o fornecimento adequado de comida para as atividades pesadas e dispendiosas do quotidiano. Antes disso, a seleção natural e a lei do mais forte predominavam. Mas, há cerca de cinquenta anos, mudanças radicais aconteceram em relação à disponibilidade de alimentos e em relação à energia despendida nas atividades diárias. A epidemia atual de obesidade é o resultado da evolução das nossas sociedades modernas que se tornaram consumistas (45).

Apesar do aumento da obesidade ter sido observado nos EUA, persistem certos grupos populacionais da América do Norte, que preservaram estilos de vida mais tradicionais e com elevada importância da atividade física nas tarefas diárias, e mostram assim prevalências de obesidade muito mais reduzidas (45).

Diagnóstico de obesidade infantil

O aumento da prevalência da obesidade infantil tornou-se um problema a nível mundial com elevadas repercussões futuras na saúde. O diagnóstico de obesidade infantil, baseado no cálculo da proporção de gordura corporal, não é simples de estabelecer. O IMC é usado para definir baixo peso, peso considerado normal, excesso de peso e obesidade em adultos. Mas em crianças, o efeito marcado da idade, género, a puberdade e a etnia são tantos fatores que dificultam esta classificação. Ainda, a proporção de gordura corporal tende a sofrer variações ao longo do desenvolvimento. Assim, a percentagem de gordura corporal aumenta no primeiro ano de vida, diminui até aos seis anos, e por fim, aumenta novamente; o uso do IMC em crianças abaixo dos dois anos de idade tem sido controverso (46).

O excesso de peso em idade pediátrica é definido com um IMC acima do percentil 85 para a idade e género, mas abaixo do percentil 95. Atinge o grau de obesidade infantil quando o IMC está acima do percentil 95 (47). Apesar de esta definição ser a mais aceite, existem alternativas: as

crianças e adolescentes são considerados com excesso de peso, obesidade ou obesidade mórbida quando o seu peso excede o que era de esperar para a altura em 20%, 50% e 80-100%, respetivamente (46).

Etiologia da obesidade infantil

Apontam-se vários fatores para tentar explicar o desenvolvimento de excesso de peso e obesidade. O sedentarismo, fruto de mudanças ambientais, sociais e comportamentais conduz à inatividade física com consequente diminuição do gasto energético, e aumento de ingestão de alimentos (48). Dentro das causas ambientais, podemos apontar a variação qualitativa e quantitativa das refeições ilustrada pelo recurso frequente à “fast food” de baixo custo e de elevado valor calórico, mas de reduzido valor nutricional. A disponibilização destes alimentos em máquinas de distribuição, em escolas e estabelecimentos similares agrava a panorama da alimentação dos mais jovens, particularmente nos EUA (7).

Os estilos de vida sedentários que incluem, aumento do tempo passado a ver televisão, a usar computador ou videojogos, têm demonstrado relação significativa com aumento do IMC e risco de desenvolver obesidade (3). Para agravar ainda mais este fenómeno, o aumento das horas passadas frente à televisão está associado com o aumento da ingestão calórica (49).

As crianças que vivem em áreas rurais têm maior atividade física comparativamente às das áreas urbanas. Assim, os estilos de vida sedentários são mais comuns em crianças do sexo masculino, em zonas urbanas e em populações de maior nível socioeconómico (49).

Os padrões alimentares, atividade física e estilos de vida sedentários são preditores independentes de excesso de peso e aumento do IMC entre crianças do ensino primário, sendo ainda influenciados pelas características sociodemográficas (49). Verifica-se que estas modificações se relacionam com a epidemia de obesidade infantil tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (50).

A importância da atividade física na prevenção da obesidade foi demonstrada por diferentes publicações científicas. As crianças que caminham ou usam bicicletas para ir à escola têm menor tendência a desenvolver obesidade em comparação com crianças que se deslocam em veículos motorizados. A introdução de medidas como ciclovias, parques e espaços ao ar livre, a acessibilidade a centros desportivos, e qualidade e duração da atividade física nas escolas influenciam positivamente o aumento da atividade física das crianças, conduzindo à diminuição do risco de desenvolver excesso de peso (51). A prática de atividade física duas vezes ou mais por semana reduz o IMC e o risco de desenvolver obesidade infantil (49). Pelo contrário, são fatores de risco para a mesma o género feminino, a habitação em zonas urbanas ou o estatuto social mais elevado. O sexo feminino é considerado fator de risco pela tendência a saltar o pequeno-almoço. Estas crianças têm maior preocupação com a sua imagem corporal o que pode ser uma possível explicação para a disparidade entre géneros (52) e porque em geral, os pais exercem maior pressão sobre elas em relação à perda de peso. Pelo contrário, as crianças do sexo masculino não são tão encorajadas na perda de peso porque o excesso de peso pode erroneamente ser confundido com o aumento de massa muscular e ser então considerado benéfico (53).

As crianças que não tomam o pequeno-almoço têm maior tendência a desenvolver excesso de peso e obesidade e logo não têm tanta energia ao longo do dia, o que leva a diminuição da atividade física com consequente aumento do tecido adiposo (54). Assim, ajustando os parâmetros com a idade, o género e restantes fatores, o fato de omitir esta refeição é um fator preditivo para aumento do IMC e excesso de peso (49).

Diagnóstico diferencial

Em relação ao diagnóstico diferencial, é muito importante avaliar pacientes obesos em idade pediátrica para descartar doenças do foro endocrinológico, defeitos congénitos ou adquiridos do eixo hipotálamo-hipofisário, síndromes genéticas ou uso de medicação que possa interferir com o apetite. Portanto quando se avalia uma criança com ganho ponderal excessivo e recente, devem

entrar em consideração os possíveis efeitos adversos da medicação iniciada recentemente. Assim, o aumento de peso pode ser atribuído à administração de insulina, glucocorticóides, neurolépticos atípicos (Clozapina, Olanzapina e Risperidona), estabilizadores do humor (Lítio), antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina e Nortriptilina), anti-convulsivantes (ácido valpróico, Gabapentina e Carbamazepina), anti-hipertensores (Propanolol e Clonidina), e anti-histamínicos (55).

Doenças do foro endocrinológico devem ser descartadas em crianças em que se observa diminuição da taxa de crescimento com aumento de peso. No caso de suspeita de hipotireoidismo é importante medir os níveis de TSH e T4 livre e perante valores alterados é preciso ponderar o reencaminhamento para um serviço de endocrinologia pediátrica (55).

Todos os pacientes obesos (seja qual for a etiologia da obesidade) devem ser incentivados a modificar os estilos de vida e devem excluir-se eventuais complicações da obesidade através da determinação dos valores de jejum de glicémia, lipidograma e da alanina amino transferase (55). Quando a glicose em jejum se situa entre os 100 e os 126 mg/dL, recomenda-se uma prova da tolerância à glicose oral, por suspeita de diabetes.

Carências alimentares associadas à obesidade

Certas carências nutricionais acompanham frequentemente a obesidade infantil. Assim, um IMC elevado e um aumento da percentagem de tecido adiposo podem estar associados a uma diminuição dos níveis séricos de vitamina D (8). O mecanismo que leva a hipovitaminose D não está claro mas pensa-se que pode ser explicado pela acumulação de vitamina D no tecido adiposo (56).

Estas crianças têm o dobro da probabilidade de sofrer de deficiência de ferro em comparação com crianças de peso normal (57). O mecanismo que explica esta deficiência de ferro relaciona-se com o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias que promovem a libertação de uma hormona produzida pelo fígado e pelos adipócitos denominada hepcidina que conduz à

diminuição da absorção de ferro pelo intestino (58). A avaliação dos níveis de vitamina D e de ferro são medidas recomendáveis na obesidade infantil.

Existem determinadas doenças (nomeadamente do foro respiratório, psiquiátrico, etc.), efeitos adversos de alguns fármacos e fatores genéticos que devem ser considerados (48).

O leque de complicações e de co-morbilidades que lhe estão associados não podem ser negligenciados e a prevenção torna-se uma medida essencial visto que a obesidade é considerada a segunda causa de morte evitável, logo a seguir ao tabagismo (38). O “Institute of Medicine” (IOM) considera que a promoção de hábitos de sono adaptados à idade é o principal plano de ação na prevenção de obesidade infantil (59).

Co-morbilidades

Em termos de estado de saúde, a obesidade tem consequências diversas e variadas, que afetam os indivíduos em diferentes graus. Em primeiro lugar, ela está associada a complicações metabólicas como a diabetes mellitus, insulinoresistência e a dislipidemia (5).

Os avanços são importantes em relação ao conhecimento acerca do risco causado pelo excesso de peso e obesidade infantis. No entanto, existem evidências de que a obesidade infantil por si só é fator de risco para síndrome metabólica e para o consequente risco cardiovascular em idade adulta (60). Em 2004, Weiss e colaboradores demonstraram que a obesidade infantil conduz a aumento da prevalência de síndrome metabólica em 50% (61).

Tabela 3- Estudos epidemiológicos sobre a privação de sono e diabetes mellitus (1)

First Author	Year	Sample	Study Duration	Comments
Chaput <i>et al.</i> [135]	2007	740	3 years	Sleeping < 6 hours led to impaired glucose tolerance.
Mallonet <i>et al.</i> [136]	2005	2663	12 years	Difficulties maintaining sleep or short sleep duration are associated with increased incidence of diabetes in men.
Nilsson <i>et al.</i> [137]	2004	6599	14.8 ± 2.4 years	Sleep disturbances increased risk of diabetes.
Tuomilehto <i>et al.</i> [138]	2008	2800	2 years	Short (≤6 hours) or long (≥8h) sleep duration increased risk of type 2 diabetes in middle-aged women but not in men.
Meisinger <i>et al.</i> [139]	2005	8300	11 years	Difficulty maintaining sleep was associated with an increased risk of type 2 diabetes in men and women.
Hayashino <i>et al.</i> [140]	2007	6509	6 years	Difficulty initiating sleep was associated with higher risks of diabetes in relatively healthy adults.
Kawakami <i>et al.</i> [141]	2004	2649	8 years	Sleep disturbances associated with 2-3 higher risk of diabetes.
Choi <i>et al.</i> [142]	2008	4222	1 year	Both short and long sleep durations was related to increased risk of the metabolic syndrome.
Gangwisch <i>et al.</i> [143]	2007	8992	10 years	Short sleep duration could be a significant risk factor for diabetes.
Xu <i>et al.</i> [145]	2010	10143	10 years	Day napping and short night sleeping was associated with diabetes.
Rafelson <i>et al.</i> [146]	2010	1455	6 years	Short sleep duration was associated with elevated risk of impaired fasting glucose, mediated via insulin resistance.
Yaggi <i>et al.</i> [147]	2006	1709	18 years	Short and long sleep durations increase risk of diabetes.
Hall <i>et al.</i> [148]	2008	1214	cross-sectional study	Sleep duration is a significant correlate of the metabolic syndrome.
Facco <i>et al.</i> [163]	2010	189	During Pregnancy	Short sleep duration was associated with glucose intolerance in pregnancy.
Qui <i>et al.</i> [153]	2010	1290	During Pregnancy	The results suggest an association of short sleep duration with glucose intolerance and gestational diabetes.

Um estudo demonstrou uma diminuição da resistência à insulina em 25% das crianças obesas e em 21% dos adolescentes obesos (62). Outro estudo realizado na Finlândia demonstrou que o risco de desenvolver síndrome metabólica é mais elevado em adultos obesos que já sofriam de obesidade em idade pediátrica (63).

Num estudo realizado na Alemanha, uma associação independente foi observada entre o IMC aos 18 anos de idade e a mortalidade prematura. Setenta e oito mil homens com dezoito anos foram seguidos por um período de trinta e dois anos e evidenciou-se uma maior incidência da mortalidade nos indivíduos com IMC superior a 25 quando comparado com indivíduos com IMC entre 18 e 25 (64).

Um estudo prospetivo realizado em Princeton demonstrou um aumento de 24% no risco cardiovascular para cada aumento de 10% no IMC. Esta correlação demonstra não só uma associação entre síndrome metabólica e doença cardiovascular mas também uma correlação linear entre o aumento da percentagem de tecido adiposo e a morbilidade cardiovascular (65).

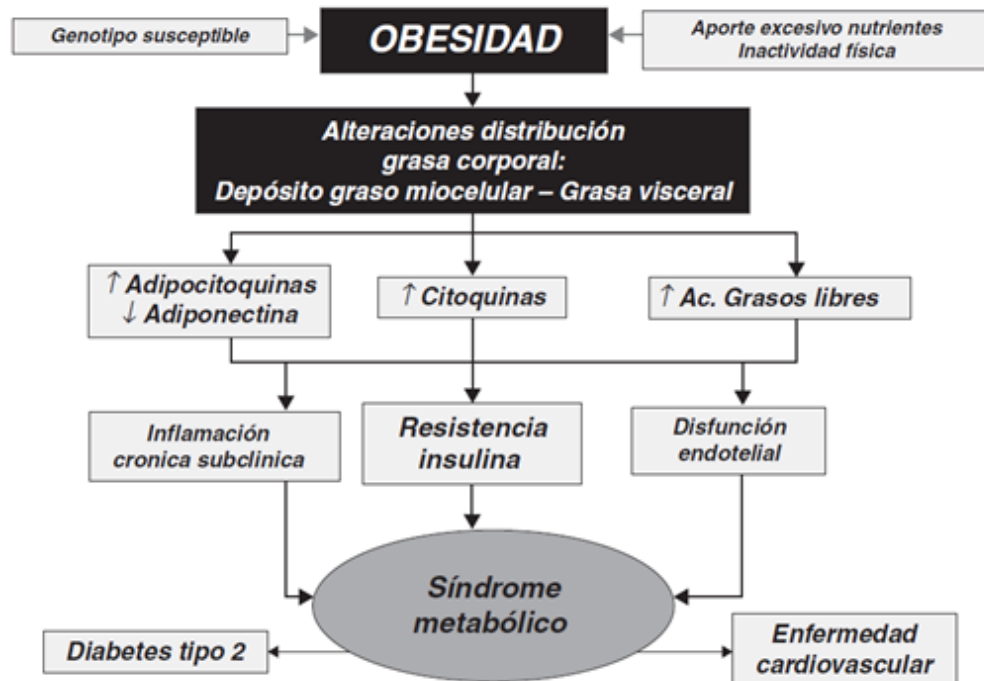


Figura 3- Mecanismos e fatores determinantes das complicações metabólicas associadas à obesidade (66).

O estudo de Bogalusa Heart Disease mostrou evidências mais concretas para tentar explicar o aumento do risco cardiovascular em adultos com história prévia de obesidade infantil. Foram assim examinados 486 adultos entre vinte e cinco e trinta e sete anos que tinham pelo menos três fatores de risco cardiovascular durante a infância. A avaliação por ultrassonografia do IMT (índice de espessura da íntima-média da artéria carótida) permitiu evidenciar um aumento significativo da sua espessura nestes doentes (67).

O processo de aterosclerose parece estar acelerado em crianças obesas e cerca de metade das crianças com IMC superior ao percentil 97 sofre de uma ou mais condições que se encaixam na síndrome metabólica (68). Os adolescentes obesos entre os quatorze e os dezanove anos têm maior probabilidade de sofrer de um vasto leque de complicações sistémicas a partir dos trinta anos de idade (69). Dentro das consequências cardiovasculares, são de salientar a hipertensão arterial, a doença vascular cerebral e a doença coronária (70).

Outros distúrbios derivam direta ou indiretamente da obesidade ou mais particularmente do aumento da gordura subcutânea. As alterações hormonais associadas à reprodução que atingem as mulheres com excesso de peso podem provocar síndrome do ovário poliquístico (SOP) e diminuição da fertilidade (38). Sabe-se que 30 a 70% populações de doentes com SOP têm simultaneamente obesidade (71) e a prevalência de resistência à insulina e síndrome metabólica está igualmente aumentada nestas mulheres, as quais estão mais sujeitas a desenvolver eventos cardiovasculares e metabólicos (72). Comparando doentes com SOP com e sem obesidade, existe uma associação entre obesidade e resistência à insulina, intolerância à glicose e síndrome metabólica (73). As doentes com obesidade e SOP têm frequência quádrupla de síndrome metabólica em comparação com as não-obesas (63.3% e 16.7% respetivamente) e tripla de resistência à insulina, com consequente aumento do risco de desenvolver Diabetes Mellitus tipo 2 (74).

A obesidade infantil acelera o aparecimento da telarca e da menarca em crianças do sexo feminino, e está associada a puberdade precoce em crianças do sexo masculino, e em ambos os sexos existem ainda defeitos da maturação e de alinhamento ósseo (75).

O excesso de peso na população infantil está associado a um acrescido risco de desenvolver um transtorno respiratório do sono e a associação de ambos amplifica o aparecimento de comorbilidades e o risco de arrastar os distúrbios até à idade adulta (76)

Existem diferenças entre asmáticos obesos e asmáticos de peso considerado normal. Desde os anos 1990, Camargo e colaboradores relataram uma associação entre a asma e a obesidade. Assim, pessoas que sofrem de obesidade vão ter pior qualidade de vida, pior controlo da asma, e maior número de internamentos relacionados com esta patologia (77). Estes indivíduos ainda têm 2.5 vezes mais probabilidade de sofrer de dispneia, com consequente aumento do uso (e abuso) de broncodilatadores. A perda de peso através de tratamento (médico ou cirúrgico) constitui uma medida importante para alcançar uma melhoria da sintomatologia provocada pela asma.

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), a dispneia e a ortopneia são os distúrbios respiratórios mais frequentemente observados em pacientes com graus elevados de obesidade. A crescente epidemia de obesidade infantil comprovou o aparecimento de uma variante fenotípica da SAOS infantil, que se assemelha bastante à variante adulta. A falta de tratamento ou a sua

instituição tardia podem conduzir ao aumento da morbidade associada e mesmo nos casos de instituição correta de medidas médicas ou cirúrgicas, não se comprovou o desaparecimento da SAOS (76).

A obesidade contribui para o aumento de pressão crítica na via aérea superior, a infiltração de tecido adiposo nas estruturas da via aérea superior, favorecendo a sua tendência a colapsar e o aparecimento de anomalias na resposta ventilatória (76).

Existem evidências recentes que corroboram, um maior risco de SAOS em crianças com excesso de peso: 47% das crianças obesas sofrem de quadro de SAOS moderado a grave e 39% sofrem de um quadro ligeiro. Marcus e colaboradores observaram alterações polissonográficas em 46% das crianças e adolescentes obesos, e em 27% destes casos a SAOS foi considerada moderada a grave. Wing e colaboradores compararam polissonograficamente 46 crianças obesas com 44 crianças de peso normal e concluíram que a percentagem de crianças obesas com SAOS se situava por volta dos 33% em comparação com os 3-4% em crianças não obesas (78).

O excesso de peso e obesidade infantil conduzem a insulinoresistência, dislipidemia, diminuição da tolerância à glicose, Diabetes Mellitus tipo 2, e complicações a longo prazo como hipertensão arterial associada a doença cardiovascular e doença renal crónica (6). A obesidade central constitui um fator de risco para a doença renal crónica e predispõe a anormalidades renais precoces que afetam os rins assim como outros órgãos. As anormalidades metabólicas que acompanham o aumento da ingestão calórica, podem provocar um aumento do estado procoagulante e inflamatório, com consequente excesso da produção de ROS (reactive oxygen species), que nos tecidos provocam depleção sistémica das enzimas antioxidantes e lesam diretamente as proteínas, os lípidos e os ácidos nucleicos. As consequências precoces a nível renal consistem em macroalbuminúria e microalbuminúria (que reflete disfunção endotelial sistémica associada a doença cardiovascular, disfunção do endotélio glomerular e disfunção da filtração glomerular), para finalmente conduzir a doença renal crónica. O aumento desta patologia pode ser explicado em parte pelo aumento da diabetes mellitus e da hipertensão arterial que estão intimamente ligadas ao desenvolvimento de doença renal crónica (79).

Nos indivíduos com disfunção glomerular observa-se um aumento da mortalidade em comparação com indivíduos que têm taxa de filtração glomerular normal e o risco absoluto de morte aumenta exponencialmente com a diminuição da função renal (particularmente em pacientes com doença renal não dependente de diálise) (79).

As fraturas, o desconforto músculo-esquelético e a deficiência de mobilidade e de alinhamento dos membros inferiores são as queixas ortopédicas mais comuns em crianças obesas. Observa-se então um aumento da probabilidade de desenvolver complicações ortopédicas graves como tibia vara (doença de Blount ou curvatura anormal dos membros inferiores em adolescentes), assim como necrose avascular da epífise femoral em crescimento. Contudo, estudos recentes mostram que a obesidade confere alguns benefícios, nomeadamente em termos de densidade óssea (75).

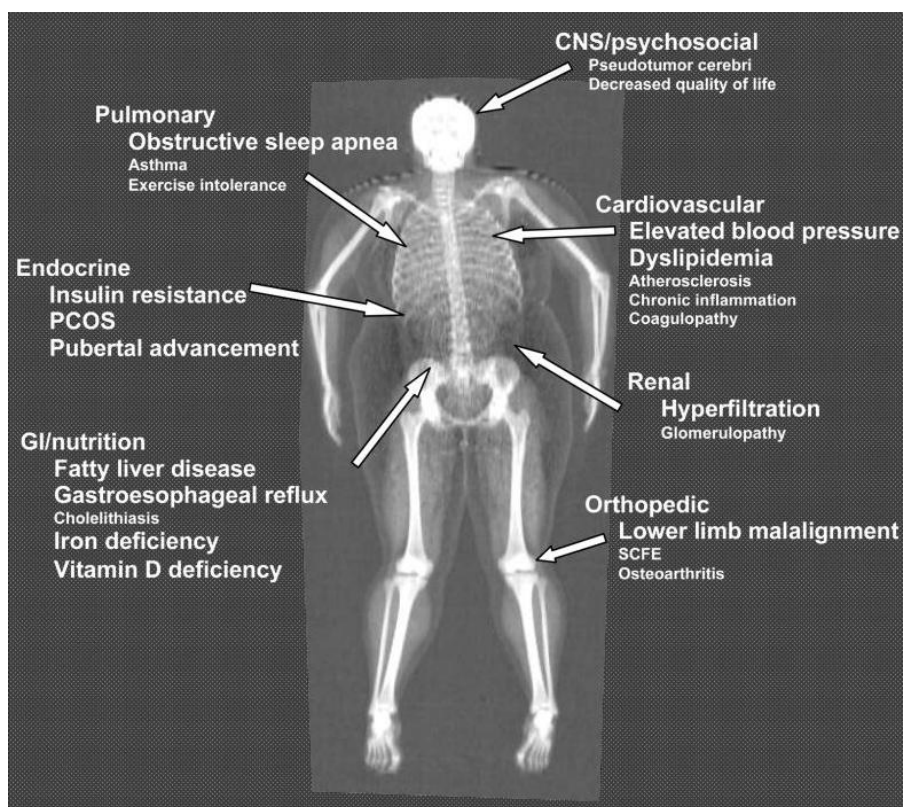


Figura 4- Complicações associadas à obesidade infantil (51)

Tratamento

A “Task Force” refere que crianças obesas, com excesso de peso ou em risco de desenvolver uma dessas condições, não devem ser tratadas com tratamento farmacológico ou cirúrgico, mas que medidas mais modestas e conservadoras devem ser usadas, como dieta intensa, mudança de comportamentos e estilos de vida e instauração da prática de exercício físico. Também enfatiza a necessidade de acompanhamento por profissionais de saúde durante pelo menos três a quatro meses para alcançar os objetivos pretendidos (41).

As novas linhas de orientação clínica recomendam que médicos em conjunto com outros profissionais de saúde sejam o suporte para a mudança de comportamentos, nomeadamente na restrição de acesso a alimentos considerados pouco saudáveis nas escolas, e na interdição de publicidade a alimentos destinadas a crianças que sejam prejudiciais à saúde (41). Em certos países desenvolvidos foram aprovadas medidas como restrições de publicidades para comidas de “fast-food” dirigidas a crianças assim como a implementação de taxas sobre produtos altamente calóricos. As linhas de orientação clínica recomendam ainda que as opções de tratamento (farmacológico ou cirúrgico) só sejam instauradas após o fracasso das medidas de mudança de estilo de vida, ou em crianças obesas que sofram de co-morbilidades severas apesar destas mudanças. Assim, a terapia farmacológica só deve ser instaurada por médicos ou profissionais de saúde que tenham prática no uso desses fármacos, e que estejam perfeitamente atualizados em relação aos possíveis efeitos adversos. Em relação à cirurgia bariátrica, ela só deve ser usada em adolescentes com IMC superior a 50 ou superior a 40 com associação de co-morbilidades severas, após fracasso das mudanças de estilo de vida e da farmacoterapia (41).

A implementação de programas e medidas que visam a encorajar estilos de vida saudáveis como o aumento da atividade física e diminuição do sedentarismo têm demonstrado eficácia na prevenção da obesidade infantil (80).

Os profissionais de saúde devem recomendar a amamentação dos recém-nascidos pelo menos durante 6 meses, e incentivar escolas para fornecer pelo menos uma hora diária de exercício físico moderado a vigoroso a todas as crianças em idade escolar (41). Uma ideia proposta para explicar o papel do aleitamento materno na prevenção de obesidade reside na produção de leptina pela mama e a consequente presença desta hormona no leite materno (81).

Associação entre a privação de sono e a obesidade

Existem evidências que permitem afirmar que as hormonas que influenciam a regulação da glicose e o controlo do apetite são influenciadas pelo sono.

Papel da leptina

A leptina (cujo nome deriva do grego *leptos* que significa magro) é uma hormona secretada pelos adipócitos brancos e está implicada na regulação da ingestão de alimentos, no balanço energético e na termogénese. Esta hormona atua no sistema nervoso central (SNC), em particular no eixo hipotálamo-hipofisário, através da estimulação do gasto energético, da diminuição da ingestão de alimentos e do aumento do metabolismo basal. A sua produção é regulada principalmente pelas alterações provocadas pela insulina no metabolismo dos adipócitos e a sua secreção relaciona-se com os níveis de lípidos e a massa dos adipócitos (82). Encontra-se na circulação sanguínea na sua forma livre, mas também ligada a proteínas transportadoras, e a sua eliminação é feita sobretudo por via renal (83).

A determinação dos níveis de leptina pode realizar-se em laboratório por radioimunoanálise específica ou por ensaio imunoenzimático (ELISA). Em pessoas de peso considerado normal, os níveis séricos de leptina oscilam entre 1 e 15 ng/ml, enquanto nos indivíduos com IMC superior a 30 os valores podem chegar aos 30 ng/ml ou mais, o que leva a pensar que a leptina plasmática correlaciona-se positivamente com o IMC e com a percentagem de gordura total. No ser humano, o perfil da leptina depende da ingestão de alimentos. Existe um padrão diurno nos níveis de concentração sérica de leptina: os seus níveis atingem valores mínimos durante a manhã e vão aumentando progressivamente durante o dia para finalmente atingir valores máximos à noite (sendo os valores 20 a 40% mais altos a meio da noite). As concentrações séricas da leptina aumentam durante a infância e com o aumento de massa gorda para finalmente diminuir ao longo da idade adulta. Encontram-se também mais elevadas no sexo feminino (81).

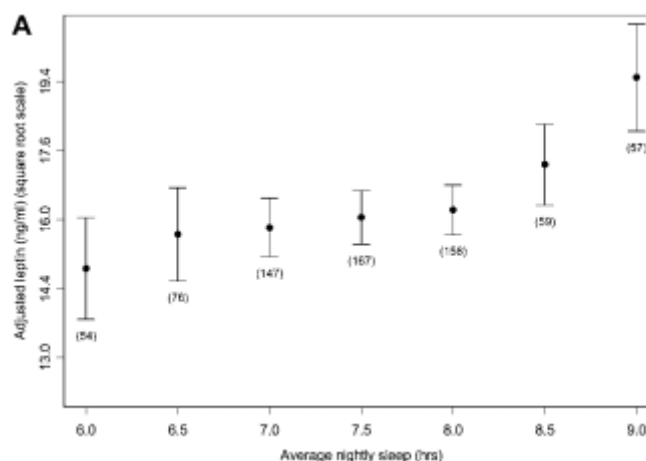


Figura 5- Associação entre a duração de sono e os níveis séricos de leptina (84)

Na síndrome metabólica e na obesidade observam-se níveis séricos de leptina aumentados, podendo alcançar valores até 4 vezes superiores ao das pessoas de peso normal, o que reflete um possível estado de resistência à leptina nestes indivíduos. Em pessoas portadoras de defeitos genéticos que implicam a ausência de leptina endógena, foi observado o aparecimento de obesidade mórbida precoce, a qual pode ser revertida com a administração da referida hormona. Dentro das suas funções, é importante salientar a estimulação da lipólise no adipócito, provocando uma modificação da distribuição lipídica no tecido muscular, estimulando a termogênese e aumentando a síntese dos ácidos gordos no fígado (85).

A leptina também tem um papel preponderante na regulação do início da puberdade e na função reprodutora, e existem evidências de atraso do início da puberdade em adolescentes muito magras. Da mesma forma, concentrações elevadas de leptina provocam o início precoce da puberdade em crianças com maior peso corporal (86).

A leptina participa na resposta inflamatória ao modificar a função imunitária, pela estimulação da proliferação de células T CD4⁺ (linfócitos T auxiliares) e a produção de citocinas. Estes dados sugerem que a obesidade e a síndrome metabólica são distúrbios inflamatórios sistêmicos, já que se caracterizam por um aumento de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 6),

aumento do fator de necrose tumoral α (TNF α) e aumento da leptina (82). Assim, o papel pró-inflamatório da leptina sugere uma ligação entre o sistema imunitário e a homeostasia energética (87).

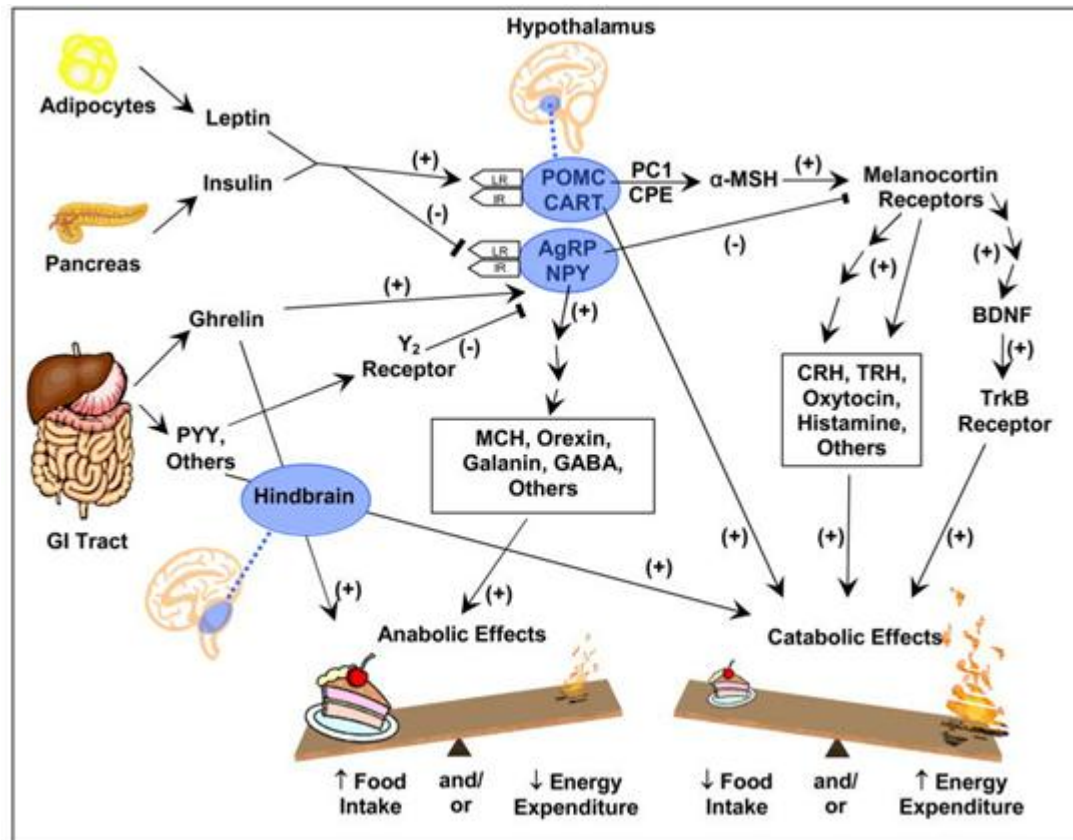


Figura 6- Modelo simplificado da influência da leptina (51)

A leptina também atua sobre as células endoteliais pela estimulação da angiogénese, podendo ser considerada como provável regulador da tensão arterial. Bray evidenciou que a infusão crónica de leptina eleva a tensão arterial em animais, apesar de causar perda de peso e aumento da sensibilidade à insulina. Estas evidências levam a supor que o excesso desta hormona, (produzida por uma grande quantidade de massa gorda), possa ter um papel importante na instauração de quadros de hipertensão em pessoas obesas (86).

Num estudo realizado com os ratos deficientes em leptina, observou-se uma duplicação da formação de coágulos o que sugere um aumento do risco de trombose vascular em indivíduos obesos, por aumento da agregação plaquetária (86).

Verificou-se que pessoas diabéticas com maiores níveis de leptina no olho apresentam uma probabilidade aumentada de desenvolver retinopatia diabética (86).

Papel da grelina

A grelina é uma hormona que estimula o apetite, a produção de gordura e o crescimento corporal, o que leva a aumento de ingestão de alimentos e do peso corporal (82). É também um potente estimulador da libertação de hormona de crescimento (GH), da prolactina, da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), da secreção ácida e da motilidade gástrica, como também influencia a função endócrina pancreática, o metabolismo da glicose e dos hidratos de carbono (81) (88).

É produzida principalmente pelo estômago, mas também pelos rins, glândula pituitária e hipotálamo e posteriormente libertada na corrente sanguínea; o que sugere que esta hormona tenha efeitos locais e distantes (efeito endócrino e parácrino (82).

Os níveis circulantes de grelina encontram-se aumentados durante o jejum prolongado e em estados de hipoglicémia, e diminuídos após a ingestão alimentar, administração intravenosa de glicose, e em antecipação da próxima refeição (16) mas retomam progressivamente os valores basais no período pós-prandial. Os tipos de nutrientes ingeridos durante a refeição são responsáveis pelo aumento ou decréscimo pós-prandiais dos níveis plasmáticos de grelina, não tendo relevância o volume da refeição. Isto sugere que a contribuição da grelina na regulação pós-prandial da alimentação possa diferir, dependendo do macronutriente predominante no conteúdo alimentar ingerido. Após refeições ricas em hidratos de carbono, a concentração plasmática de grelina diminui concomitantemente com a elevação da insulina plasmática, e por outro lado, após refeições ricas em proteínas e lípidos, os níveis plasmáticos de grelina aumentam em associação com o pequeno aumento da insulina plasmática (81).

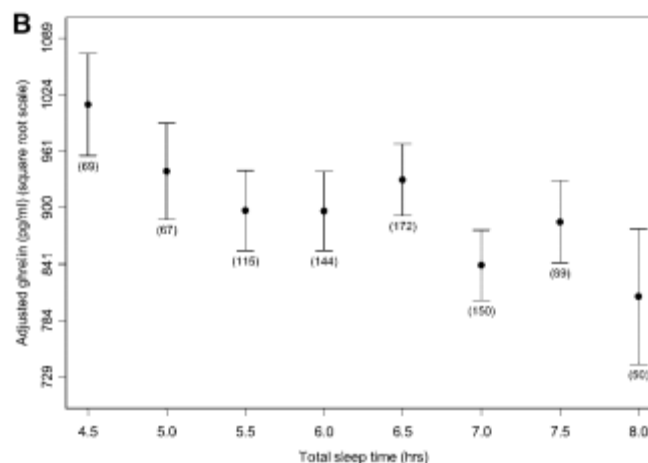


Figura 7- Associação entre a duração de sono e os níveis séricos de Grelina (84)

Nakazato e colaboradores demonstraram através de estudos em modelos animais que esta hormona desempenha um importante papel na sinalização dos centros hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar e o balanço energético e está portanto diretamente envolvida na regulação do balanço energético a curto prazo (89).

Ukkola e colaboradores mostraram que a grelina diminui a oxidação das gorduras, aumenta a ingestão alimentar e a adiposidade, quando é administrada em ratos. Assim, esta hormona parece ter um papel importante na geração do estímulo para iniciar uma refeição. Sabe-se ainda que os níveis de grelina são influenciados por mudanças agudas e crônicas no estado nutricional, encontrando-se assim aumentada nos casos de anorexia nervosa e diminuída na obesidade (90).

Em 2005, Sánchez-Muniz e colaboradores estudaram a influência da ingestão de alimentos nas concentrações de grelina em crianças obesas e em crianças de peso normal. Em jejum, os níveis de grelina plasmática foram similares no grupo de obesos e no grupo de controlo, e uma hora após a primeira refeição observou-se uma diminuição dos níveis de grelina em ambos os grupos com uma posterior estabilização dos níveis medidos. Duas horas após a primeira refeição, a concentração de grelina permaneceu similar aos valores medidos na primeira hora em ambos os grupos. No entanto, à terceira hora, observou-se um aumento dos níveis nas crianças obesas, chegando a alcançar valores similares aos medidos em jejum, mas tal diminuição não se verificou no grupo controlo.

Foram identificadas diferenças entre géneros; as concentrações de grelina encontram-se mais elevadas em crianças do sexo feminino (91).

Este estudo concluiu que as crianças obesas recuperam mais rapidamente os níveis de grelina plasmáticos correspondentes ao jejum que as crianças do grupo controlo, o que sugere que a secreção alterada desta hormona possa ter um impacto negativo nos hábitos dietéticos das crianças obesas. O estímulo do apetite que leva à ingestão de comida aparece portanto mais rapidamente em crianças obesas em comparação com as crianças de peso normal (91).

Ambas as hormonas (grelina e leptina) encontram-se mais elevadas durante o sono noturno em comparação com os períodos de vigília. Apesar da ausência de ingestão de alimentos, a grelina diminui durante a segunda parte da noite, presumivelmente por efeito inibitório do sono sobre os níveis de grelina. Ao mesmo tempo, a leptina encontra-se elevada, provavelmente para inibir a fome durante o jejum noturno (16).

Outras influências

Adenosina

A adenosina é um neurotransmissor inibitório implicado na homeostase do sono dos mamíferos (92). Quando aumentam os períodos de vigília, os níveis de adenosina extracelulares (que derivam parcialmente da degradação de adenosina trifosfato (ATP)) também aumentam, e os seus níveis encontram-se diminuídos durante o sono. A cafeína é um antagonista dos recetores da adenosina, logo inibe o sono (principalmente a “slow wave activity”) (16)

GH

A hormona de crescimento (GH) é essencialmente regulada pela homeostase do sono-vigília e durante a privação de sono a quantidade de GH libertada durante a noite encontra-se mínima ou francamente ausente. De fato, no sexo masculino, o pulso de GH ocorre no fim do primeiro ciclo de sono, durante o sono de ondas lentas (“slow wave sleep”). Existe uma relação entre o sono de ondas lentas e os níveis noturnos de GH, em mulheres tanto jovens como em idade mais avançada (16).

Cortisol

Os níveis de cortisol são controlados pelo ritmo circadiano, atingem valores máximos de manhã e vão diminuindo ao longo do dia para atingirem valores mínimos ao fim da tarde e ao início da noite (é o chamado período quiescente). No final da noite ocorre um aumento brusco dos seus níveis de acordo com o ciclo circadiano. O despertar (seja durante ou no final do sono) provoca um pico na secreção de cortisol (16)

Glicose

O cérebro constitui o maior local de armazenamento da glicose e depende exclusivamente da sua presença e disponibilidade para o seu adequado funcionamento. Alterações significativas na atividade cerebral, como as que estão associadas com o sono-vigília ou as próprias transições entre estes dois estados, influenciam a tolerância à glicose (16).

O cérebro utiliza cerca de 50% das reservas totais de glicose durante os períodos de jejum e entre 20 a 30% das reservas nos períodos pós prandiais. Durante o sono, e apesar do jejum prolongado, os níveis de glicose permanecem estáveis ou decrescem apenas minimamente, o que contrasta seriamente com o jejum dos períodos de vigília. Assim, certos mecanismos devem operar durante o sono para impedir a diminuição abrupta dos níveis de glicose durante o jejum noturno. Um estudo que envolvia administração contínua de glicose intravenosa ou nutrição enteral durante

o sono mostrou que a tolerância à glicose se reduzia no final do período diurno, atingindo um valor mínimo a meio do período de sono e voltando a aumentar para atingir os valores matinais (93).

Na primeira parte da noite, os tecidos periféricos utilizam menos glicose, o que resulta do relaxamento muscular e da secreção de GH, conduzindo a um rápido efeito hiperglicémico no início do sono. Estes diferentes fatores contribuem para a diminuição da tolerância à glicose. O cérebro também necessita de menos glicose para o seu funcionamento durante o sono lento profundo (“slow waves sleep”), o qual predomina no primeiro ciclo de sono. Foi demonstrado (através de PET) uma diminuição da utilização de glicose entre 30 e 40% durante o sono de ondas lentas em comparação com o estado de vigília (16). Durante a segunda parte da noite, a GH deixa de ser secretada e a sensibilidade à glicose aumenta.

Estes importantes efeitos modulatórios do sono nos níveis hormonais e na regulação de glicose sugerem que a privação de sono possa ter efeitos adversos na função endócrina e no metabolismo (16).

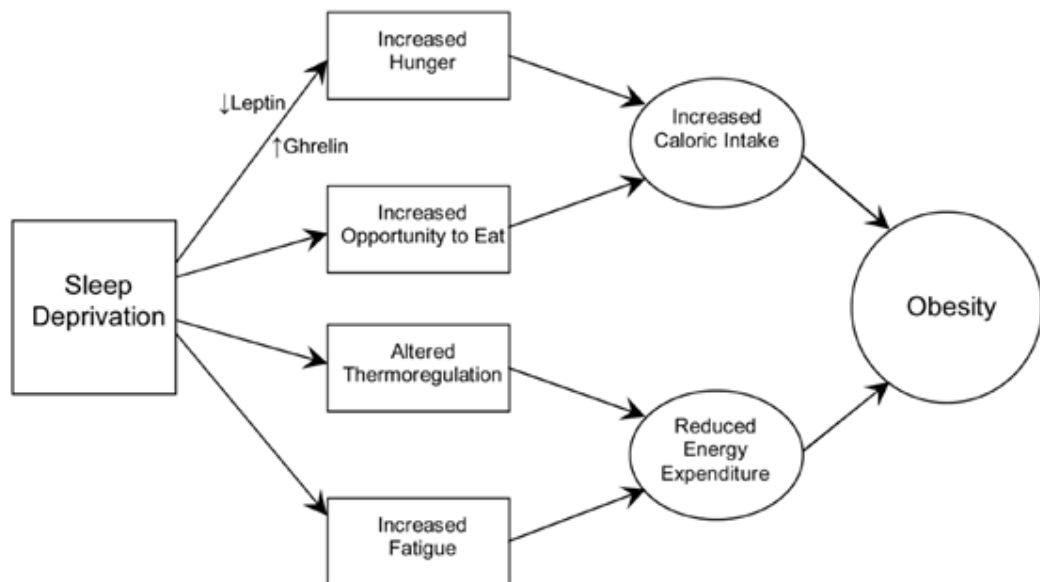


Figura 8- Mecanismo pelo qual a privação de sono pode levar a obesidade (94)

Evidências metabólicas a favor da relação

Têm sido propostos diferentes mecanismos para explicar a associação entre a privação de sono e a obesidade. Tais mudanças podem contribuir para um certo desequilíbrio energético e posteriormente levar a excesso de peso e obesidade (17).

Em 2008, Chen e colaboradores efetuaram uma pesquisa sistemática sobre a associação entre privação de sono e a obesidade através da revisão de diversos artigos publicados sobre o tema, entre janeiro de 1980 e maio de 2007, assim como uma meta-análise baseada em estudos de coorte e estudos transversais (“cross-sectional”) na população pediátrica geral (17).

A meta-análise baseada em estudos epidemiológicos efetuados na população pediátrica geral, conduzida em diferentes países, mostrou uma forte evidência que ajuda a quantificar a associação entre a privação de sono e o excesso de peso/obesidade em crianças e adolescentes. Em primeiro lugar, mostraram que crianças com privação de sono tinham o risco de excesso de peso e obesidade aumentado em 58%, e crianças com períodos de sono muito reduzidos tinham um risco ainda maior (92%) de sofrer de obesidade quando comparado com crianças com duração de sono considerada adequada. Para cada hora a mais passada a dormir, o risco de excesso de peso e obesidade encontrava-se diminuído de 9% em média. Em segundo lugar, a meta-análise indicou que uma significativa relação linear direta entre privação de sono e obesidade pode ser identificada apenas em crianças mais novas (com idade inferior a dez anos) mas não em todas as crianças envolvidas no estudo (17). Como exemplo, um vasto estudo de corte transversal com 8274 crianças entre os seis e sete anos de idade no Japão relatou uma clara relação linear entre a privação de sono e a obesidade infantil, usando os critérios de obesidade da “Task Force” (95). Em terceiro lugar, foi revelada uma significativa diferença de resultados entre o sexo masculino e feminino no que diz respeito à associação inversa demonstrada entre a redução quantitativa do sono e o aumento quantitativo da obesidade. No sexo masculino, a robustez desta associação inversa é superior à encontrada no sexo feminino (17). Concordantemente, Sekine e colaboradores conduziram um estudo no Japão, que também evidenciou que a associação entre privação de sono e obesidade é mais evidente em rapazes. Também encontraram uma relação causal entre a privação de sono e a obesidade. Comparando com crianças que dormiam dez horas ou mais, a “odds-ratio” ajustada era de 1.49 em crianças que dormiam entre nove e dez horas por noite (intervalo de

confiança 95%: 1.08, 2.14), 1.89 em crianças que dormiam entre oito e nove horas (intervalo de confiança 95%: 1.34, 2.73) e 2.87 para crianças que dormiam menos de oito horas (intervalo de confiança 95%: 1.61, 5.05). Isto sugere que quando a duração de sono caia abaixo das 8 horas por noite, a diferença entre os géneros torna-se ainda mais evidente (95).

Outro estudo longitudinal conduzido por Knutson e colaboradores em cerca de 4500 crianças indicou que cada hora de aumento de sono estava associada a uma diminuição de 10% no risco de sofrer de obesidade em crianças do sexo masculino mas não demonstrou nenhum efeito em crianças do sexo feminino (96). Da mesma forma, outro estudo conduzido com cerca de 6000 crianças australianas entre os 7 e os 15 anos de idade encontrou uma associação inversa entre o sono e o excesso de peso/obesidade em crianças do sexo masculino, mas não demonstrou tal relação em crianças do sexo feminino. Porém, esta diferença entre géneros não foi evidenciada na maioria dos estudos e a explicação para a diferença observada entre géneros permanece incerta. Alguns investigadores pensam que a partir de uma perspetiva evolucionária, as crianças do sexo feminino possam ser mais resistente a fatores de “stress” e ambientais, e que precisam então de uma maior privação de sono que as crianças do sexo masculino para serem afetadas (97). Vários estudos mostraram que uma maior duração de sono estava associada a um menor risco de desenvolver obesidade infantil, o que se torna consistente com os achados da meta-análise conduzida por Chen (17). Outro estudo realizado em 150 crianças dos Estados Unidos de América desde o nascimento até aos 9.5 anos de idade relatou que a duração de sono aos 3-4 anos de idade estava negativamente associada ao excesso de peso aos 9.5 anos de idade (98). O estudo conduzido por Snell e colaboradores com cerca de 2300 crianças dos Estados Unidos de América entre os 3 e os 12 anos de idade, mostrou que crianças que dormem cerca de onze horas por noite tinham menor risco de desenvolver obesidade em comparação com as crianças que dormem entre nove e dez horas por noite (99).

Outro exemplo é o estudo, realizado em Hong Kong por Hui e colaboradores, que também indicou que crianças que dormem onze horas por noite têm menor probabilidade de vir a desenvolver obesidade em comparação com crianças que dormem menos de nove horas por noite (100).

Tabela 4- Descrição dos principais achados de estudos sobre a relação entre privação de sono e obesidade (17).

Source	Country	Study design	Follow-up (y)	Subject, age (y)	Men (%)	Classification of obesity and overweight	Sleep reference (hours/d)	Main findings: linear or logistic regression β (s.e.)/ OR/RR/HR (95% CI)	Notes
Agras <i>et al.</i> (26)	USA	Cohort study	9 y	150, 0 y	49.3	Overweight and obesity: BMI > 85th percentile (59)		Sleep duration treated as continuous variable: Linear regression: -0.21^*	Structural equation model was used
Reilly <i>et al.</i> (34) ^b	UK	Cohort study	3–5 y	7,758, 3 y	50.7	UK reference: Obesity: BMI \geq 95th percentile (39)	>12 h	Boys and girls: <10.5 h: 1.45 (1.10–1.89) 10.5–10.9 h: 1.35 (1.02–1.79) 11–11.9 h: 1.04 (0.76–1.42)	Confounders were adjusted for: gender, maternal education, energy intake at age 3 y
Snell <i>et al.</i> (52) ^{b,c}	USA	Cohort Study	5 y	2,281, 3–12 y	50.3	IOTF: Overweight and obesity (60)	9–10 h	All children <8 h: -0.009 (0.073) 8–9 h: 0.014 (0.054) 10–11 h: -0.070 (0.044) ≥ 11 h: -0.171 (0.063)** Older children (8–13 y) <8 h: -0.093 (0.089) 8–9 h: 0.036 (0.072) 10–11 h: -0.084 (0.066) ≥ 11 h: -0.108 (0.115) Younger children (3–8 y) <8 h: 0.084 (0.126) 8–9 h: 0.041 (0.092) 10–11 h: -0.062 (0.060) ≥ 11 h: -0.158 (0.072)**	Confounders were adjusted for: gender, race, family income, parental education, age at times 1 and 2
von Kries <i>et al.</i> (25) ^b	Germany	Cross-sectional Study		6,862, 5–6 y	NA	German reference Overweight and obesity: BMI \geq 90th percentile Obesity: BMI \geq 97th percentile (61)	≤ 10 h	Overweight and obesity: 10.5–11 h: 0.77 (0.59–0.99) ≥ 11 h: 0.54 (0.40–0.73) Obesity 10.5–11 h: 0.52 (0.34–0.78) ≥ 11 h: 0.46 (0.28–0.75)	Confounders were adjusted for: parental education, parental BMI, birth weight, weight gain, screen time, snack taking
Sekine <i>et al.</i> (24) ^b	Japan	Cross-sectional study		8,941, 3–5 y	51.3	IOTF: Overweight and obesity (60)	≥ 11 h	Boys and girls: <9 h: 1.57 (0.90–2.75) 9–10 h: 1.34 (1.05–1.72) 10–11 h: 1.20 (0.97–1.49)	Confounders were adjusted for: gender, age, parental obesity, outdoor playing time
Sekine <i>et al.</i> (18) ^b	Japan	Cross-sectional study		8,274, 6–7 y	50.7	IOTF: Overweight and obesity (60)	≥ 10 h	Boys and girls: <8 h: 2.87 (1.61–5.05) 8–9 h: 1.89 (1.34–2.73) 9–10 h: 1.49 (1.08–2.14) Boys: <8 h: 5.49 (2.20–16.7) 8–9 h: 3.45 (1.86–6.37) 9–10 h: 2.28 (1.25–4.15) Girls: <8 h: 2.13 (1.01–4.48) 8–9 h: 1.28 (0.88–2.15) 9–10 h: 1.23 (0.81–1.87)	(i) Confounders were adjusted for: age, gender, parental obesity, physical activity, screen time, frequency of taking breakfast, frequency of taking snack; (ii) Risks were greater for boys than for girls
Gupta <i>et al.</i> (27)	USA	Cross-sectional study		383, 11–16 y	46.2	CDC ref: Overweight and obesity: BMI > 85th percentile (59)		Sleep duration treated as continuous variable: 0.20 (0.11–0.34)	(i) Confounders were adjusted for: gender, age, gender*age, race, sexual maturity; (ii) Sleep was assessed by wrist actigraphy
Gibson <i>et al.</i> (31)	UK	Cross-sectional study		1,294, 7–18 y	50.6	IOTF: Overweight and obesity (60)		Linear trend test: Boys: $P = 0.002$ Girls: $P > 0.05$	Quintiles of age-adjusted BMI were negatively related to sleep duration in boys, but not in girls

Source	Country	Study design	Follow-up (y)	Subject, age (y)	Men (%)	Classification of obesity and overweight	Sleep reference (hours/d)	Main findings: linear or logistic regression β (s.e.)/ OR/RR/HR (95% CI)	Notes
Knutson (32)	USA	Cross-sectional study		4,486, 15–18 y	48.3	CDC ref: Obesity: BMI \geq 95th percentile (59)		Linear regression: Boys: -0.08^* ; girls: -0.02 Logistic regression: Sleep duration treated as a continuous variable: Boys: 0.90 (0.82–1.00) Girls: 1.06 (0.96–1.17)	(i) Confounders were adjusted for: age, race, exercise, screen time, parental education; (ii) Obesity was negatively related to sleep duration in boys, but no in girls
Padéz <i>et al.</i> (33) ^b	Portugal	Cross-sectional study		4,511, 7–9 y	49.6	IOTF: Overweight and obesity (60)	<9 h	Boys and girls Overweight: 9–10 h: 0.46 (0.40–0.51) \geq 11 h: 0.44 (0.38–0.49) Obesity: 9–10 h: 0.44 (0.40–0.47) \geq 11 h: 0.39 (0.35–0.42)	Confounders were adjusted for: gender and age
Chaput <i>et al.</i> (35) ^b	Canada	Cross-sectional study		422, 5–10 y	50.0	IOTF: Overweight and obesity (60)	\geq 12 h	Boys and girls 8–10 h: 3.45 (2.61–4.67) 10.5–11.5 h: 1.42 (1.09–1.98) Boys: 8–10 h: 5.65 (4.23–6.75) 10.5–11.5 h: 1.28 (0.98–1.65) Girls: 8–10 h: 3.15 (2.06–4.43) 10.5–11.5 h: 1.69 (1.22–2.78) Pearson correlation with sleep duration in boys: BMI: -0.12 Waist circumference: -0.24	(i) Confounders were adjusted for: age, gender, parental obesity, parental education, family income, single parenthood, screen time, exercise and breastfeeding time; (ii) Body weight and waist circumference were negatively related to sleep duration in boys, but not in girls
Chen <i>et al.</i> (36) ^b	Taiwan, China	Cross-sectional study		656, 13–18 y	53.2	Taiwan reference: Overweight: >85th percentile (62)	6–8 h	<6 h: 1.74 (1.3–2.4)	Confounders were adjusted for: gender, grade, number of visits to doctors
Eisenmann <i>et al.</i> (37) ^b	Australia	Cross-sectional study		6,324, 7–15 y	50.6	IOTF: Overweight and obesity (60)	\geq 10 h	7–16 y old Boys: \leq 8 h: 3.06 (2.11–4.46) 8–9 h: 1.83 (1.30–2.58) 9–10 h: 1.61 (1.19–2.17) Girls: \leq 8 h: 1.09 (0.68–1.20) 8–9 h: 1.31 (0.95–1.80) 9–10 h: 0.91 (0.71–1.69)	(i) Age was adjusted for. (ii) Sleep duration was negatively related to overweight/obesity in boys, but not in girls; (iii) Similar results were found in 7–10, 11–13, and 14–16 y age groups
Knutson and Lauderdale <i>et al.</i> (40) ^b	USA	Cross-sectional study		1,546, 10–19 y	49.6	CDC ref: Obesity: BMI \geq 95th percentile (59)	Self-reported: >9 h Time-diary: >10 h Both: >9 h	\leq 7 h: 0.88 (0.45–1.69) 7–8 h: 1.85 (1.01–3.38) 8–9 h: 1.93 (1.10–3.37) <8.4 h: 1.02 (0.57–1.84) 8.4–9.3 h: 1.56 (0.92–2.64) 9.3–10 h: 1.63 (0.96–2.78) \leq 7 h: 0.87 (0.45–1.69) 7–8 h: 1.82 (0.99–3.32) 8–9 h: 1.83 (1.05–3.20)	(i) Confounders were adjusted for: gender, race, age, family SES (income, education), screen time, exercise; (ii) Sleep duration was assessed by self-reported questionnaire and time-diary
Seicean <i>et al.</i> (63) ^b	USA	Cross-sectional study		529, 14–18 y	49.1	CDC ref: Overweight and obesity: BMI \geq 85th percentile	>8 h	<5 h: 7.65 (1.87–31.3) 5–6 h: 2.80 (1.00–7.79) 6–7 h: 2.55 (1.02–6.38) 7–8 h: 1.38 (0.54–3.53)	(i) Confounders were adjusted for: gender, age, irregular eating, health status, and caffeine intake; (ii) BMI was based on self-reported weight and height
Locard <i>et al.</i> (23)	France	Case-control study		Cases: 327 controls: 704, 5 y	51.0	French reference: Obesity: Weight for height Z score	\geq 12	<10 h: 4.9 (1.9–12.7) 10–11 h: 2.8 (1.2–6.3) 11–12 h: 2.0 (0.9–4.4)	Confounders were adjusted for: parental overweight for the <11 h vs. \geq 11 h OR
Hui <i>et al.</i> (53)	Hong Kong, China	Case-control study		343, 6–7 y	49.0	Hong Kong reference: Overweight: BMI \geq 92nd percentile (64)	\geq 11 <9 h	<11 h: 1.4 (1.1–1.9) 9–11 h: 0.54 (0.30–0.97) \geq 11 h: 0.31 (0.11–0.87)	Confounders were adjusted for: paternal and maternal obesity

Pensa-se que a privação de sono possa influenciar o desenvolvimento e aparecimento de obesidade em crianças através de diferentes vias biológicas, incluindo o aumento da atividade simpática, o aumento dos níveis de cortisol e de grelina, a diminuição dos níveis de leptina e da hormona de crescimento e/ou da diminuição da tolerância à glicose (84). As mudanças hormonais podem contribuir para o aumento de escolhas alimentares menos saudáveis (alimentos muito calóricos), aumento da ingestão de alimentos, mudanças no gasto energético e resistência à insulina. Outros possíveis mecanismos são efeitos da privação de sono sobre a taxa metabólica basal, o efeito térmico dos alimentos e do sedentarismo na atividade termogénica (76). Assim, os achados da meta-análise baseada em evidências epidemiológicas conduzida por Chen proporcionaram dados mais favoráveis para o mecanismo biológico (17).

Os estudos de coorte incluídos na revisão sistemática conduzida por Chen e a própria meta-análise conduzida por ele mostraram uma clara associação entre a privação de sono nos estágios precoces da infância e o aumento do risco de obesidade e excesso de peso em crianças. Assim, a meta-análise estabeleceu uma relação dose-resposta, baseada em estudos prévios que inclui populações pediátricas com idades e necessidades de sono diferentes (17).

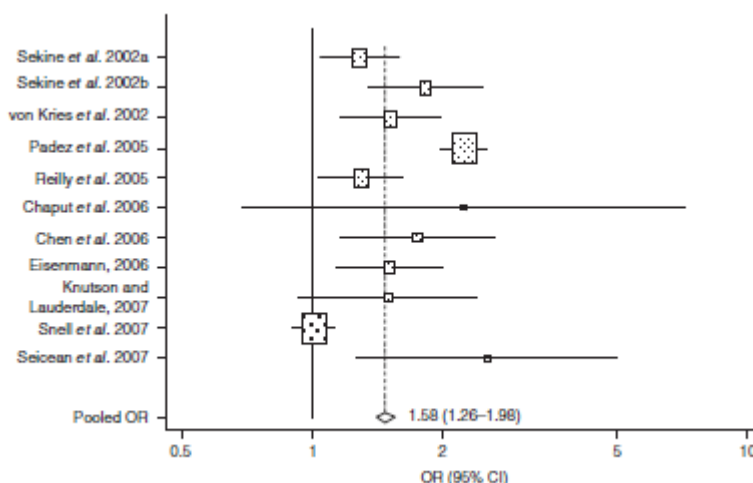


Figura 9- Relação entre privação de sono e risco de obesidade. Comparação de diferentes estudos (17).

Spiegel e colaboradores estudaram a potencial relação entre privação parcial de sono e regulação do apetite. Para tal foram observados doze homens saudáveis com idade média de vinte e dois anos: 6 deles foram observados em privação de sono e os 6 outros em condição de período de sono aumentados. Foram então monitorizados os níveis diurnos de leptina e grelina no plasma e foram feitos questionários subjetivos sobre os níveis de apetite. Os seis pacientes autorizados a dormir 10 horas por noite dormiam em média 9 horas e 8 minutos, e os pacientes autorizados a dormir 4 horas dormiam em média 3 horas e 53 minutos. Os participantes autorizados a dormir 4 horas tinham níveis médios de leptina diminuídos em 18% e os níveis médios de grelina aumentados em 28% em comparação com os participantes autorizados a dormir 10 horas. A razão entre as concentrações de grelina e de leptina aumentou cerca de 71% com 4 horas na cama (“time in bed”), comparado com 10 horas na cama. A privação de sono estava associada a um aumento de cerca de 24% no apetite em comparação com o período de 10 horas de sono. O apetite dos participantes foi medido através de uma escala visual subjetiva. O aumento de apetite foi maior para alimentos com alto teor calórico (como doces, alimentos salgados e alimentos contendo amido). Observou-se então que o aumento do apetite era proporcional ao aumento da razão entre as concentrações de grelina e leptina (101) .

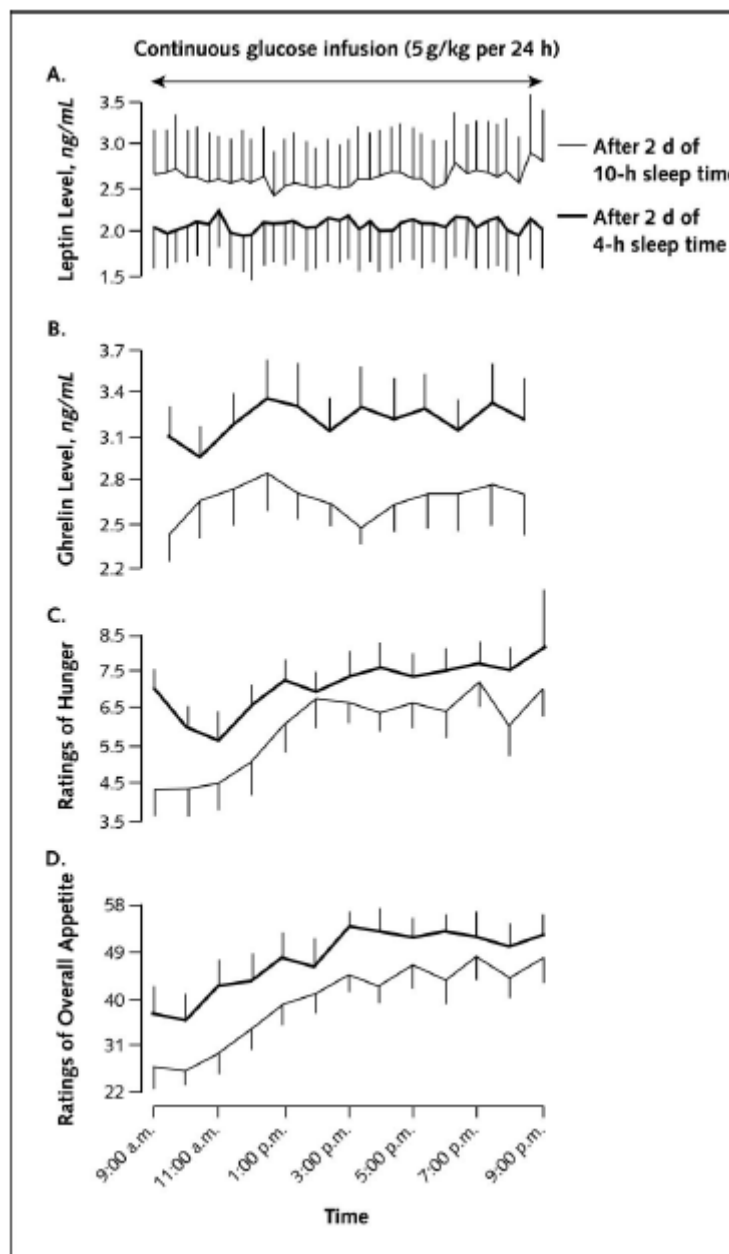


Figura 10- Efeitos da duração de sono nos níveis de leptina, grelina, sensação de fome (“hunger”) e apetite (101)

A duração de sono pode afetar os níveis circulantes de fatores neuroendócrinos reguladores do apetite. Os participantes que passaram duas noites em estado de privação de sono tinham os níveis de leptina diminuídos em cerca de 18% e os níveis de grelina aumentados em cerca de 28%. As alterações recíprocas na leptina e na grelina que foram observados em estado de privação de sono foram associadas a um aumento de 24% na sensação de fome e um aumento de 23% no apetite. O

apetite para alimentos calóricos e com alto teor em hidratos de carbono passou de 33% para 45%, e em contraste o apetite para fruta, vegetais e alimentos ricos em proteínas foi menos afetado. O aumento da sensação de fome (“hunger”) durante a privação de sono foi fortemente correlacionado com o aumento da razão grelina/leptina (101).

Tabela 5- Apetite para diferentes alimentos após 2 dias de diminuição ou extensão dos períodos de sono (101).

Food Category*	Ratings for 10 h in Bed (n = 12)	Ratings for 4 h in Bed (n = 12)	P Value	Change, %
Sweets (cake, candy, cookies, ice cream, and pastry)	5.4	6.6	0.03	33
Salty food (chips, salted nuts, pickles, and olives)	5.0	6.7	0.02	45
Starchy food (bread, pasta, cereal, and potatoes)	5.9	7.4	0.03	33
Fruits and fruit juices	6.4	7.2	0.07	17
Vegetables	5.6	6.6	0.02	21
Meat, poultry, fish, and eggs	5.9	6.9	0.11	21
Dairy (milk, cheese, and yogurt)	5.5	6.4	>0.2	19
Overall appetite†	39.7	47.7	0.01	23

Este estudo, apesar de ter sido efetuado numa amostra muito pequena e unicamente constituída por indivíduos do sexo masculino, foi consistente com os achados de Taheri e colaboradores (num estudo feito com mais de 1000 participantes) (84). As alterações na regulação do apetite observadas após o período de privação de sono podem refletir uma adaptação normal para o aumento da necessidade calórica associada a um período de vigília estendido. Este protocolo experimental foi projetado para manter o consumo de energia e níveis de atividade o mais constante possível (101). Embora vários estudos indicaram que as diferenças de dispêndio de energia entre o sono na cama em comparação com a vigília calma e tranquila são muito pequenas, não se sabe ao certo se a privação de sono aumenta os requisitos de energia de manutenção da vigília (102).

A libertação de leptina é inibida pela atividade do sistema nervoso simpático, e a diminuição dos seus níveis (em condição de privação de sono) pode ser consequência do efeito inibitório derivado do efeito simpático aumentado (101).

O aumento dos níveis de grelina pode ser explicado pela diminuição da atividade vagal, já que diversos estudos mostraram que a atividade vagal podia ter uma influência negativa nos níveis de grelina (103).

Evidências epidemiológicas em conjunto com o estudo conduzido por Spiegel mostraram que a privação de sono afeta os níveis de leptina, de grelina, a sensação de fome e o apetite e sugerem ainda que estudos adicionais deviam examinar o possível papel da privação de sono como fator de risco para a obesidade (101).

Papel da resposta inflamatória

A privação de sono provoca uma resposta inflamatória que leva a um aumento dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (104). A proteína C reactiva (PCR) e a Interleucina 6 (IL-6) encontram-se aumentadas em humanos em condições de privação de sono (94). O tecido adiposo é responsável por 30% da IL-6 circulante e do fator de necrose tumoral (TNF α) em repouso e em certos distúrbios (como a obesidade ou a diabetes) esta percentagem de níveis sistémicos encontra-se ainda mais aumentada (105).

Em 2002, Haack e colaboradores mostraram que uma redução de 50% do tempo habitual de sono durante um período de 10 dias provoca um aumento significativo dos níveis séricos de IL-6 (106). A elevação crónica de proteínas inflamatórias pode contribuir para diferentes problemas de saúde como distúrbios do sono, distúrbios cardiovasculares, distúrbios endócrinos e efeitos negativos no humor (107). Além disso, sujeitos em estado de privação de sono mostraram um aumento do fator nuclear kappa B (NF- κ B) cuja ativação pode contribuir na fisiopatologia de certos distúrbios como a diabetes mellitus, aterosclerose e distúrbios cardiovasculares (108).

O estudo realizado por Rosa Neto e colaboradores visou investigar as alterações nas citocinas pró e anti-inflamatórias no tecido adipócito de ratos, assim como os perfis lipídicos e os níveis séricos de corticosterona, leptina e adiponectina após 96 horas de privação de sono. Foram então usados ratos no grupo controlo em condições normais e outros com privação de sono (109).

Em relação ao perfil metabólico, os níveis plasmáticos de glicose diminuíram 13.4% no grupo da privação de sono em comparação com o grupo controle. Ambos os níveis de triglicerídeos (TG) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) encontravam-se diminuídos na privação de sono em comparação com o grupo controle: os TG diminuíram em 34.2% e o VLDL em 35.1%. Contudo, os níveis de colesterol total, LDL e HDL não diferiam entre os dois grupos (109).

Em relação ao perfil hormonal, as concentrações de corticosterona aumentaram cerca de 337% na privação de sono. A leptina encontrava-se diminuída em 91.7% e os níveis de adiponectina plasmática não se encontraram alterados entre os dois grupos. Em relação às concentrações de citocinas, a IL-6 aumentou 81.3% no tecido adiposo retroperitoneal mas não se encontrou alterada no tecido adiposo mesentérico após o período de privação de sono, o que pode ser explicado pelo fato de a gordura mesentérica ser mais estável que a gordura retroperitoneal na produção de resposta imunitária. O aumento de IL-6 no tecido adiposo é similar ao aumento visto em resposta a exercício físico intenso, o qual aumenta as necessidades metabólicas de forma similar à privação de sono (109).

A IL-10 não se encontrou alterada em nenhum dos tecidos adiposos observados mas o TNF α estava diminuído em 25% no tecido adiposo mesentérico, mas permaneceu inalterado na gordura retroperitoneal. Esta diminuição nos níveis de TNF α pode estar associada à elevação sistêmica dos níveis de corticosterona (109).

Este estudo sugere que o aumento dos níveis de corticosterona possa regular a IL-6 no sentido de aumento e regular o TNF α no sentido da diminuição. As citocinas no tecido adiposo assim como o perfil lipídico encontravam-se alteradas após uma privação de sono de 96 horas. Além disso, os níveis de corticosterona estavam muito aumentados, os níveis de leptina estava dramaticamente diminuídos assim como os níveis de glicose, de triglicerídeos e VLDL após as 96 horas de privação de sono (109).

Este estudo concluiu que o tecido adiposo é afetado pela privação de sono. Além da perda de massa do tecido adiposo, a privação de sono provoca um aumento de produção de citocinas anti-inflamatórias mas também um aumento de citocinas lipolíticas como a IL-6. No tecido adiposo

mesentérico, o TNF α encontra-se diminuído após a privação de sono, o que demonstra que esta privação induz uma inibição da resposta pró-inflamatória nos tecidos (109).

Leeuwen e colaboradores estudaram as consequências da privação de sono e relataram um aumento da ativação linfocitária com aumento da produção de IL-1, IL-6 e IL-17, e especularam então que os mesmos efeitos possam persistir com a privação de sono a longo prazo e que possam estar ligados a possíveis eventos cardiovasculares (110). Outro estudo avaliou a relação entre privação de sono e a secreção de interleucinas e foi então mostrado que a privação de sono provoca um aumento de IL-6 durante os períodos de vigília e causa excessiva sonolência e fadiga no dia seguinte, enquanto na noite seguinte à privação os níveis de IL-6 se encontram diminuídos como resultado de um sono mais profundo (111).

Outro estudo realizado com 11 sujeitos que sofrem de insônia mostrou que a privação de sono provoca um aumento na produção de IL-6 e TNF α durante a noite em comparação com os períodos de vigília, o que pode ser uma explicação razoável para a fadiga e a diminuição do rendimento observados durante o dia. Os níveis de IL-6 e TNF α libertados durante o dia associados a uma hipersecreção de cortisol podem explicar a fadiga diurna e a dificuldade em adormecer (112).

Tratamento da obesidade com medidas preventivas relacionadas com o sono

O sono pode ser um importante fator para prevenir a obesidade infantil. A prevalência de obesidade infantil pode ser diminuída pelo aumento da duração de sono, independentemente de outros fatores de risco para a obesidade, e os achados da meta-análise conduzida por Chen e colaboradores podem ter implicações importantes na saúde pública para combater a epidemia de obesidade infantil em constante aumento e evolução. Assim, uma combinação de medidas como o deitar das crianças mais cedo e o acordar mais tarde para poder aumentar a duração de sono pode ajudar a prevenir a obesidade infantil. É fundamental melhorar os comportamentos em relação ao sono e pode representar uma estratégia de muito baixo custo para diminuir a obesidade infantil. Para tal, futuros ensaios clínicos randomizados são necessários para testar a eficácia da extensão dos períodos de sono para a prevenção de obesidade em crianças e adolescentes. Além de uma dieta

equilibrada e da prática de exercício físico, o sono deve ser considerado uma futura medida de intervenção para combater a obesidade infantil (17).

Conclusão

A privação de sono tem vindo a aumentar nos últimos anos e afeta todas as faixas etárias e níveis socioeconómicos.

Existem evidências recentes que apontam para uma possível relação entre a privação de sono e a obesidade, sendo esta relação mais evidenciada em crianças e adolescentes quando comparado com outras faixas etárias.

Está estabelecido que o sono interage com a libertação de hormonas metabólicas, mas desconhece-se se esta interação é feita diretamente ou através de fatores intervenientes como por exemplo certos distúrbios respiratórios associados.

A dificuldade em estabelecer uma relação concreta reside nas próprias limitações de alguns estudos efetuados. Muitos dos estudos que objetivaram uma relação positiva entre a privação de sono e a obesidade não avaliaram a qualidade do sono ou a possível ocorrência de distúrbios do sono adjacentes. Outra limitação dos diferentes estudos reside no tamanho das amostras muitas vezes reduzido assim como os períodos de tempo em que foram efetuados.

A presença de uma fraca relação entre privação de sono e obesidade também pode ser explicada por erros de medição. A avaliação da duração de sono é muitas vezes sujeita a erros porque é avaliada através de questionários subjetivos. Quando comparados os estudos que efetuaram medidas objetivas para avaliar a duração de sono, observou-se uma maior associação em comparação com os estudos baseados em questionários, o que sugere o papel substancial dos erros de medida.

As mudanças de comportamento também podem alterar os resultados de certos estudos. Não é raro observar mudanças nos padrões alimentares dos participantes quando se efetuam estudos centrados na dieta. O mesmo pode acontecer com a privação de sono.

A evidência experimental é difícil de avaliar e pôr em prática por razões logísticas e éticas. Para tal é extremamente necessário estabelecer uma relação causal plausível, já que não pode ser considerado ético testar em função de uma hipótese. É portanto muito difícil observar o

aparecimento de obesidade em pessoas não-obesas, após a exposição a diferentes graus de privação de sono. Esta linha de experimentação só é legítima em modelos animais.

Muitos autores estudaram ao mesmo tempo a ocorrência de privação de sono e obesidade em crianças, o que torna impossível perceber de forma concreta a sequência temporal.

Os diferentes estudos efetuados não chegaram a um consenso em relação às diferentes faixas etárias: a evidência da relação entre privação de sono e obesidade é mais clara em crianças e menos consistente em adultos, chegando à observação de uma relação inversa em idosos. Em 2004, Hasler e colaboradores não evidenciaram esta associação em adultos que tinham uma associação positiva quando mais jovens, o que sugere fortemente que o efeito da duração de sono perca em parte a sua importância com o aumento da idade (principalmente em idades acima dos 30 anos). Em idosos, ainda se torna mais difícil avaliar e estudar esta relação pela ocorrência de outros distúrbios que possam influenciar de forma negativa os resultados. Portanto a sequência temporal entre privação de sono e futura obesidade só pode ser especulada em crianças e adolescentes. A dificuldade de estabelecer uma relação entre a privação de sono e a obesidade em idades mais avançadas levanta sérias dúvidas acerca da relação causal por trás desta associação.

Muitos autores enfatizam a necessidade de aumentar os períodos de sono em crianças com obesidade como medida terapêutica, mas existe uma necessidade de testar de forma mais objetiva esta medida antes que seja implementada na prática clínica.

O aumento do tempo passado na cama deve ser explorado em pessoas com privação de sono pelas evidências apontadas neste trabalho, tentando desta forma prevenir o aparecimento de excesso de peso e obesidade, principalmente em crianças e adolescentes.

Bibliografia

1. AlDabal L, BaHammam A. Metabolic, Endocrine, and Immune Consequences of Sleep Deprivation. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2011;5:31-43.
2. Banks S, Dinges DF. Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:519-28.
3. Carskadon M, Acebo C. Regulation of sleepiness in adolescents: update, insights, and speculation. *Sleep*. 2002;25:606-14.
4. Nehlig A, Boyett S. Dose-response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a special focus on dependence. *Brain Res*. 2000;858:71-7.
5. Silva A, Barbieri M, Cardoso V, Batista R, Simões V, Vianna E, et al. Prevalence of non-communicable diseases in Brazilian children: follow-up at school age of two Brazilian birth cohorts of the 1990's. *BMC Public Health*. 2011;11:486.
6. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Obesity and Trends in Body Mass Index Among US Children and Adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012;307:483-90.
7. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M, et al. Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2009;49(10):868-913.
8. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*. 2008;57:183-91.
9. Muzet A. Les effets du bruit sur le sommeil. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1989;183:437-42.
10. Dahl R. The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol*. 1996;3:44-50.
11. Touchette É, Petit D, Séguin JR, Boivin M, Tremblay RE, Montplaisir JY. Associations Between Sleep Duration Patterns and Behavioral/Cognitive Functioning at School Entry. *SLEEP*. 2007;30:1213-9.
12. Bonnet M, Gomez S, Wirth O, Arand D. The use of caffeine versus prophylactic naps in sustained performance. *Sleep*. 1995;18:97-104.
13. Chasens E, Twerski S, Yang K, MG MU. Sleepiness and health in midlife women: results of the National Sleep Foundation's 2007 Sleep in America poll. *Behav Sleep Med*. 2010;8:157-71.
14. Kripke D, Garfinkel L, Wingard D, Klauber M, Marler M. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:131-6.
15. Mantz J, Muzet A, Winter A. The characteristics of the sleepwake rhythm in adolescents aged 15-20 years: a survey made at school during ten consecutive days. *Arch Pediatr*. 2000;7:256-62.
16. Leproult R, Van Cauter E. Role of Sleep and Sleep Loss in Hormonal Release and Metabolism. 2010;17:11-21.
17. Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is Sleep Duration Associated With Childhood Obesity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity*. 2008;16(2):265-74.

18. Schoenborn C, Vickerie J, Powell-Griner E. Health characteristics of adults 55 years of age and over: United States, 2000-2003. *Adv Data*. 2006;370:1-31.
19. Öhrström E. Research on noise since 1988: present state., in *Noise and man*. INRETS. 1993:331-8.
20. Muzet A. The effects of noise on sleep and their possible repercussions on health. *Med Sci (Paris)*. 2006;22:973-7.
21. Malik S, Kaplan J. Sleep deprivation. *Prim Care*. 2005;32:475-90.
22. Carskadon M. Patterns of sleep and sleepiness in adolescents. *Pediatrician*. 1990;17:5-12.
23. Calamaro CJ, Mason TBA, Ratcliffe SJ. Adolescents Living the 24/7 Lifestyle: Effects of Caffeine and Technology on Sleep Duration and Daytime Functioning. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1005-e10.
24. Carskadon M, Wolfson A, Acebo C, Tzschinsky O, Seifer R. Adolescent sleep pattern, circadian timing, and sleepiness at a transition to early school days. *Sleep*. 1998;21:871-81.
25. Higuchi S, Motohashi Y, Liu Y, Ahara M, Kaneko Y. Effects of VDT tasks with a bright display at night on melatonin, core temperature, heart rate, and sleepiness. *J Appl Physiol*. 2003;94:1773-6.
26. Orbeta R, Overpeck M, Ramcharan D, Kogan M, Ledsky R. High caffeine intake in adolescents: associations with difficulty sleeping and feeling tired in the morning. *J Adolesc Health*. 2006;38:451-3.
27. Drapeau C, Hamel-Hebert I, Robillard R, Carrier J. Challenging sleep in aging: the effects of 200 mg of caffeine during the evening in young and middle-aged moderate caffeine consumers. *J Sleep Res*. 2006;15:133-41.
28. Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev*. 2002;6:321-32.
29. Landolt H, Retey J, Tonz K. Caffeine attenuates waking and sleeping electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1933-9.
30. National Center for Injury Prevention and Control. *CDC Injury Fact Book*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention; 2006
31. Smaaldone A, Honig J, Byrne M. Sleepless in America: inadequate sleep and relationships to health and well-being of our nation's children. *Pediatrics*. 2007;119:S29-S37.
32. Fallone G, Owens J, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: clinical implications. *Sleep Med Rev*. 2002;6:287-306.
33. Owens J. The ADHD and sleep conundrum: a review. *J Dev Behav Pediatr*. 2005;26:312-22.
34. Sadeh A, Gruber R, Raviv A. The effects of sleep restriction and extension on school-age children: what a difference an hour makes. *Child Dev*. 2003;74:444-55.
35. Canet E, Gaultier C, D'Allest A-M, Dehan M. Effects of sleep deprivation on respiratory events during sleep in healthy infants. *J Appl Physiol* 1989;66:1158-63.

36. Thomas DA, Poole K, McArdle EK, Goodenough PC, Thompson J, Beardsmore CS, et al. The effect of sleep deprivation on sleep states, breathing events, peripheral chemoresponsiveness and arousal propensity in healthy 3 month old infants. *European Respiratory Journal*. 1996;9(5):932-8.
37. Horne J. Sleep function with particular reference to sleep deprivation. *Ann Clin Res*. 1985;17:199-208.
38. PORTUGAL. Direcção-Geral da Saúde. Divisão de Doenças Genéticas CeG, Programa nacional de combate à obesidade. - Lisboa: DGS p.
39. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29:1-5.
40. Helmchen L, Henderson R. Changes in the distribution of body mass index of white US men, 1890-2000. *Ann Hum Biol*. 2004;31:174-81.
41. August PG, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, et al. Guidelines for the Prevention & Treatment of Pediatric Obesity. *J Clin Endocrin Metab*. 2008;10.1210:2007-458.
42. Guo S, Roche A, Chumlea W, Gardner J, Siervogel R. The predictive value of childhood body mass index values for overweight at age 35 y. *Am J Clin Nutr*. 1994;59:810-9.
43. Rolland-Cachera M, Deheeger M, Guillaud-Bataille M, Avons P, Patois E, Sempé M. Tracking the development of adiposity from one month of age to adulthood. *Ann Hum Biol*. 1987;14:219-29.
44. Peeters A, Barendregt J, Willekens F, Mackenbach J, Mamun AA, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med*. 2003;138:24-32.
45. Bassett D, Pucher J, Buehler R, Thompson D, Crouter S. Walking, cycling, and obesity rates in Europe, North America, and Australia. *J Phys Act Health*. 2008;5:795-814.
46. Kryštofová J, Jeseňák M, Bánovčin P. Bronchial asthma and obesity in childhood. 2011;54:102-6.
47. Hampton T. Pediatric Obesity Guidelines Released. *JAMA*. 2008;300:2238-.
48. Najib TA. If You Weigh Too Much, Maybe You Should Try Sleeping More. *SLEEP*. 2010;33.
49. Mushtaq MU, Gull S, Mushtaq K, Shahid U, Shad MA, Akram J. Dietary behaviors, physical activity and sedentary lifestyle associated with overweight and obesity, and their socio-demographic correlates, among Pakistani primary school children. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2011;8(1):130.
50. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii -.
51. Han JC, Lawlor DA, Kimm SYS. Childhood obesity. *The Lancet*. 2010;375(9727):1737-48.
52. McElhone S, Kearney J, Giachetti I, Zunft H, Martínez J. Body image perception in relation to recent weight changes and strategies for weight loss in a nationally representative sample in the European Union. *Public Health Nutr*. 1999;2:143-51.
53. Ricciardelli L, McCabe M. Children's body image concerns and eating disturbance: a review of the literature. *Clin Psychol Rev*. 2001;21:325-44.
54. Ashwell M. An examination of the relationship between breakfast, weight and shape. *Br J Nurs*. 2010;19:1155-9.
55. Malone M. Altered drug disposition in obesity and after bariatric surgery. *Nutr Clin Pract*. 2003;18:131-5.

56. Yanoff L, Parikh S, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring N, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64:523-9.
57. Nead K, Halterman J, Kaczorowski J, Auinger P, M MW. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *Pediatrics*. 2004;114:104-8.
58. McClung J, Karl J, Cable S, Williams K, Young A, Lieberman H. Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. *Br J Nutr*. 2009;102:605-9.
59. Ehrmeyer S. Plan for quality to improve patient safety at the point of care. *Ann Saudi Med*. 2011;31:342-6.
60. Allcock DM, Gardner MJ, Sowers JR. Relation between Childhood Obesity and Adult Cardiovascular Risk. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2009;2009:1-4.
61. Weiss R, Dziura J, Burgert T, Tamborlane W, Taksali S, Yeckel C, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004;350:2362-74.
62. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med*. 2002;346:802-10.
63. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*. 1998;317:319.
64. Hoffmans M, Kromhout D, Coulander CdL. The impact of body mass index of 78,612 18-year old Dutch men on 32-year mortality from all causes. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:749-56.
65. Morrison J, Friedman L, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007;120:340-5.
66. Yeste D, Carrascosa A. Complicaciones metabólicas de la obesidad infantil. *Anales de Pediatría*. 2011;75(2):135.e1-.e9.
67. Li S, Chen W, Srinivasan S, Bond M, Tang R, Urbina E, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*. 2003;290:2271-6.
68. Calcaterra D, Salerno T. Venous gas embolization during endoscopic vein harvesting for coronary artery revascularization: a life-threatening event. *J Card Surg*. 2007;22:498-9.
69. Bjørge T, Engeland A, Tverdal A, Smith G. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008;168:30-7.
70. Bidulescu A, Din-Dzietham R, Coverson D, Chen Z, Meng Y, Buxbaum S, et al. Interaction of sleep quality and psychosocial stress on obesity in African Americans: the Cardiovascular Health Epidemiology Study (CHES). *BMC Public Health*. 2010;10:581.
71. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obes Facts*. 2009;2:26-35.
72. de-Groot P, Dekkers O, Romijn J, Dieben S, Helmerhorst F. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17:495-500.

73. Yilmaz M, Bukan N, Ersoy R, Karakoç A, Yetkin I, Ayvaz G, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;9:2414-20.
74. Romano L, Bedoschi G, Melo A, Albuquerque F, Silva ARe, Ferriani R, et al. Metabolic abnormalities in polycystic ovary syndrome women: obese and non obese. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33:310-6.
75. Taylor AW, Winefield H, Kettler L, Roberts R, Gill TK. A Population Study of 5 to 15 Year Olds: Full Time Maternal Employment not Associated with High BMI. The Importance of Screen-Based Activity, Reading for Pleasure and Sleep Duration in Children's BMI. *Maternal and Child Health Journal.* 2011;16(3):587-99.
76. Tauman R, O'Brien L, Barbé F, Iyer V, Gozal D. Reciprocal interactions between spontaneous and respiratory arousals in adults with suspected sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2006;7:229-34.
77. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2008;122(3):507-11.e6.
78. von-Kries R, Toschke A, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B. Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep— a cross-sectional study. *International Journal of Obesity.* 2002;26:710-6.
79. Hayden MR, Sowers JR. Childhood-Adolescent Obesity in the Cardiorenal Syndrome: Lessons from Animal Models. *Cardiorenal Medicine.* 2011;1(2):75-86.
80. Swinburn B, Caterson I, Seidell J, James W. Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity. *Public Health Nutr.* 2004;7(1A):123-46.
81. Mota G, Zanesco A. Leptina, Grelina e Exercício Físico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:25-32.
82. Prinz P. Sleep, appetite, and obesity--what is the link? *PLoS Med.* 2004;1:e61.
83. Simón E, Barrio2002 AD. Leptina y Obesidad. *Anales Sis San Navarra.* 2002;25:53-64.
84. Taheri S, Lin L, Austin D. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1:e62.
85. Sandoval D, Davis S. Leptin: metabolic control and regulation. *J Diab Compl.* 2003;17:108-13.
86. Bray G. Obesity is a chronic, relapsing neurochemical disease. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28:34-8.
87. Peelman F, Waelput W, Iserentant H, Lavens D, Eyckerman S. Leptin: Linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases *Prog Lipid Res.* 2004;43:283-301.
88. Korbonits M, Goldstone A, Gueorguiev M, Grossman A. Ghrelin- A hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:27-68.
89. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature.* 2001;409:194-8.
90. Ukkola O, Poykoo S. Ghrelin, growth and obesity. *Ann Med.* 2002;34:102-8.
91. Sánchez-Muniz F, Espárrago M, Bastida S. Nutrición en la infancia e prevención en el adulto. *Nutrición Hospitalaria.* 2005;20:59-83.

92. Landolt H. Sleep homeostasis: a role for adenosine in humans? *Biochem Pharmacol.* 2008;75:2070-9.
93. VanCauter E. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest.* 1991;88:934-42.
94. Patel SR, Hu FB. Short Sleep Duration and Weight Gain: A Systematic Review. *Obesity.* 2008;16(3):643-53.
95. Sekine M, Yamagami T, Handa K. A dose-response relationship between short sleeping hours and childhood obesity: results of the Toyama Birth Cohort Study. *Child Care Health Dev.* 2002;28:163-70.
96. Knutson K. Sex differences in the association between sleep and body mass index in adolescents. *J Pediatr.* 2005;147:830-4.
97. Eisenmann J, Ekkekakis P, Holmes M. Sleep duration and overweight among Australian children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2006;95:956-63.
98. Agras W, Hammer L, McNicholas F, Kraemer H. Risk factors for childhood overweight: a prospective study from birth to 9.5 years. *J Pediatr.* 2004;145:20-5.
99. Snell E, Adam E, Duncan G. Sleep and the body mass index and overweight status of children and adolescents. *Child Dev.* 2007;78:309-23.
100. Hui L, Nelson E, Yu L, Li A, Fok T. Risk factors for childhood overweight in 6- to 7-y-old Hong Kong children. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:1411-8.
101. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Cauter EV. Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141:846-50.
102. Zhang K, Sun M, Werner P, Kovera A, Albu J, Pi-Sunyer F. Sleeping metabolic rate in relation to body mass index and body composition. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26:376-83.
103. Heath R, Jones R, Frayn K, Robertson M. Vagal stimulation exaggerates the inhibitory ghrelin response to oral fat in humans. *J Endocrinol.* 2004;180:273-81.
104. Yehuda S, Sredni B, Carrasso R, D DK-S. REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation. *J Interferon Cytokine Res.* 2009;29:393-8.
105. Friedewald T, Levy R, Frederickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18:499-502.
106. Haack M, Kraus T, Schuld A, Dalal M, Koethe D, Pollmächer T. Diurnal variations of interleukin-6 plasma levels are confounded by blood drawing procedures. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27:921-31.
107. Frey D, Fleshner M, Wright K. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun.* 2007;21:1050-7.
108. Irwin M, Wang M, Ribeiro D, Cho H, Olmstead R, Breen E, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry.* 2008;64:538-40.
109. Rosa-Neto JC, Lira FS, Venancio DP, Cunha CA, Oyama LM, Pimentel GD, et al. Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids in Health and Disease.* 2010;9:125.

110. van-Leeuwen W, Lehto M, Karisola P. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One*. 2009;4:e4589.
111. Vgontzas A, Mastorakos G, Bixler E, Kales A, Gold P, Chrousos G. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51:205-15.
112. Vgontzas A, Bixler E, Lin H, Prolo P, Trakada G, Chrousos G. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*. 2005;12:131-40.